



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 199 62 936 A 1**

②① Aktenzeichen: 199 62 936.6
②② Anmeldetag: 24. 12. 1999
④③ Offenlegungstag: 28. 6. 2001

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 D 211/96

C 07 D 211/90
C 07 D 401/14
C 07 D 405/06
C 07 D 413/02
C 07 D 417/02
A 61 K 31/452
// C07D 521/00

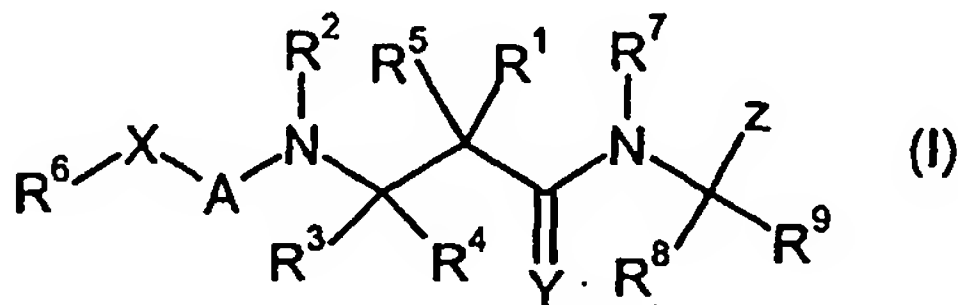
DE 199 62 936 A 1

⑦① Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Albers, Markus, Dr., 51375 Leverkusen, DE;
Lehmann, Thomas, Dr., 51467 Bergisch Gladbach,
DE; Rölle, Thomas, Dr., 51375 Leverkusen, DE;
Müller, Gerhard, Dr., 51377 Leverkusen, DE; Heßler,
Gerhard, Dr., 51375 Leverkusen, DE; Tajimi,
Masaomi, Dr., Kyoto, JP; Ziegelbauer, Karl, Dr.,
Kyoto, JP; Okigami, Hiromi, Kyoto, JP; Hasegawa,
Haruki, Kyoto, JP

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Neue β -Aminosäureverbindungen als Integrinantagonisten
⑤⑦ Die vorliegende Verbindung betrifft Verbindungen der
allgemeinen Formel (I),

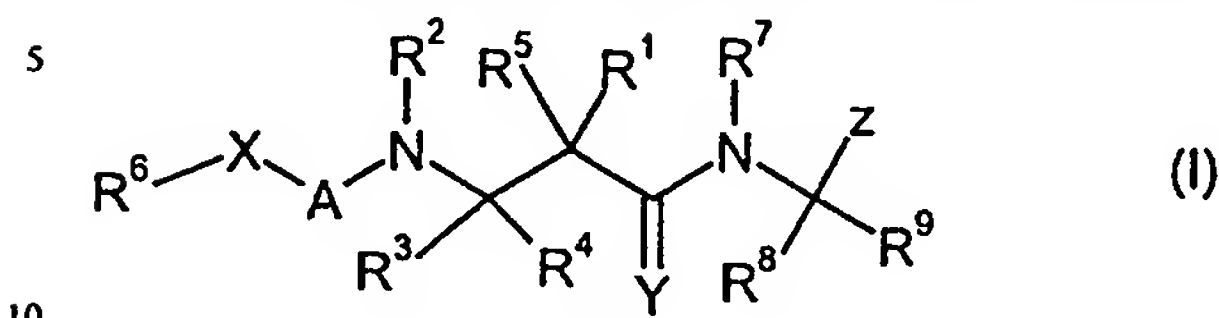


in welcher der Rest R für organische Reste steht, X für
eine Bindung, Sauerstoff oder -NR¹² steht und Y für Sau-
erstoff oder Schwefel steht, Verfahren zu ihrer Herstel-
lung, sie enthaltende pharmazeutische Zusammenset-
zungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von phar-
mazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von
entzündlichen, Autoimmun- und Immunerkrankungen.

DE 199 62 936 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),



ihre Herstellung und Verwendung als pharmazeutische Zusammensetzung als Integrinantagonisten, vor allem als $\alpha_4\beta_1$ - und/oder $\alpha_4\beta_7$ - und/oder $\alpha_9\beta_1$ -Integrinantagonisten und insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die zur Inhibierung oder Verhinderung von Zelladhäsion und durch Zelladhäsion vermittelten Erkrankungen geeignet sind. Beispiele hierfür sind die Behandlung und die Prophylaxe von Arteriosklerose, Asthma, Allergien, Diabetes, entzündlicher Darmerkrankung, multipler Sklerose, Myocardischämie, rheumatoider Arthritis, Transplantatabstoßung oder anderer entzündlicher, Autoimmun- oder Immunerkrankungen.

Adhäsive Wechselwirkungen zwischen den Leukocyten und den Endothelzellen spielen eine entscheidende Rolle beim Transport der Leukocyten zur Entzündungsstelle. Diese Vorgänge sind wesentlich bei der normalen Verteidigung des Wirtes gegen Erreger und bei der Wiederherstellung von geschädigtem Gewebe, sie können jedoch auch zum pathologischen Befund bei verschiedenen entzündlichen und Autoimmunerkrankungen beitragen. So ist das Eindringen von eosinophilen Zellen und T-Zellen in das Gewebe ein bekanntes Hauptmerkmal von allergischen Entzündungen wie Asthma.

Die Wechselwirkung von zirkulierenden Leukocyten mit Adhäsionsmolekülen auf der luminalen Oberfläche von Blutgefäßen scheint die Leukocytenmigration zu modulieren. Diese vaskulären Zelladhäsionsmoleküle halten zirkulierende Leukocyten fest und dienen somit als der erste Schritt in deren Rekrutierung zum Ort des infizierten oder entzündeten Gewebes. Anschließend gehen die Leukocyten, die den extravasalen Raum erreichen, mit Bindegewebszellen wie Fibroblasten sowie auch mit extrazellulären Matrixproteinen wie Fibronectin, Laminin und Kollagen Wechselwirkungen ein. Adhäsionsmoleküle auf den Leukocyten und auf dem vaskulären Endothel sind somit wesentlich bei der Leukocytenmigration und stellen attraktive therapeutische Ansatzpunkte zur Intervention bei einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen dar.

Die Rekrutierung der Leukocyten zum Entzündungsort verläuft schrittweise, beginnend mit der Anbindung der Leukocyten an die die Blutgefäße auskleidenden Endothelzellen. Daraufhin folgt das Leukocytenrollen, Aktivierung, feste Adhäsion und Transmigration. Eine Reihe der Zelladhäsionsmoleküle, die an diesen vier Rekrutierungsschritten beteiligt sind, sind bereits identifiziert und charakterisiert worden. Dabei wurde gezeigt, daß die Wechselwirkung zwischen VCAM-1 und VLA-4 die Anbindung, das Rollen und die Adhäsion von Lymphocyten und eosinophilen Zellen, jedoch nicht von neutrophilen Zellen, an Endothelzellen unter physiologischen Flußbedingungen vermittelt. Dies legt nahe, daß die Wechselwirkung zwischen VCAM-1 und VLA-4 in vivo vor allem eine selektive Rekrutierung von Leukocytenpopulationen vermitteln könnte. Die Inhibierung dieser Wechselwirkung ist ein Ausgangspunkt für therapeutische Eingriffe.

VCAM-1 ist ein Mitglied der Immunglobulin- (Ig-) Superfamilie und einer der Hauptregulatoren beim Transport der Leukocyten zu den Entzündungsstellen. VCAM-1 wird zusammen mit ICAM-1 und E-Selektin auf entzündetem Endothel exprimiert, aktiviert durch Cytokine wie IL-1 und TNF- α , sowie auch durch LPS, über einen NF- κ B-abhängigen Pfad. Diese Moleküle werden jedoch nicht auf ruhendem Endothel exprimiert. VCAM-1-vermittelte Zelladhäsion kann an zahlreichen physiologischen und pathologischen Vorgängen einschließlich Myogenese, Hämatopoese, entzündlichen Reaktionen und dem Entstehen von Autoimmunerkrankungen beteiligt sein. Die Integrine VLA-4 und $\alpha_4\beta_7$ fungieren beide als Leukocytenrezeptoren für VCAM-1.

Bei dem Integrin $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) handelt es sich um ein heterodimeres Protein, das in beträchtlichem Ausmaß auf allen zirkulierenden Leukocyten mit Ausnahme von reifen neutrophilen Zellen exprimiert wird. Es reguliert die Migration von Zellen ins Gewebe während entzündlicher Reaktionen und normalem Lymphocytentransport. VLA-4 bindet sich an verschiedene Determinanten der Primärsequenz, wie z. B. an ein QIDSP-Motiv von VCAM-1 und eine ILDVP-Sequenz der zelltypspezifischen Hauptadhäsionsstelle der differentiell gespleißten Domäne des Typ-III-connecting-Segments (CS-1) von Fibronectin.

In in vivo Studien mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern und Inhibitorpeptiden wurde gezeigt, daß der Wechselwirkung mit α_4 -Integrinen bei der leukocytenvermittelten Entzündung eine entscheidende Rolle zukommt. Ein Blockieren der VLA-4/Ligand-Wechselwirkung scheint deshalb vielversprechend für einen therapeutischen Eingriff bei verschiedenen entzündlichen, Autoimmun- und Immunerkrankungen zu sein (Zimmerman, C.; Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 129-133).

Die natürlichen Liganden für Integrinrezeptoren sind beispielsweise extrazelluläre Matrixproteine wie Fibronectin, Laminin und Kollagen, die eine spezifische Bindungssequenz enthalten. Im Fall des $\alpha_4\beta_1$ -Integrinrezeptors handelt es sich bei der spezifischen Bindungssequenz des natürlichen Proteinligandens um LDV (LDV ist der Einbuchstabencode für die α -Aminosäuresequenz Leucin-Asparaginsäure-Valin [N-Terminus \rightarrow C-Terminus]). Das für die Bindung wichtigste Strukturmerkmal ist die freie Carbonsäuregruppe der Asparaginsäure. Synthetische Inhibitoren müssen daher die natürliche Bindungssequenz einschließlich einer freien Carbonsäuregruppe nachahmen.

So wurden Verbindungen, die ein Dipeptid mit einer freien Carbonsäure am C-Terminus als Strukturelement enthalten, als $\alpha_4\beta_1$ -Integrinrezeptorantagonisten offenbart, in WO 98153817 werden beispielsweise Prolin-Phenylalaninderivate [N-Terminus \rightarrow C-Terminus] offenbart, in WO 98/26921 werden Prolin- β -Phenylalaninderivate [N-Terminus \rightarrow C-Terminus] offenbart und in WO 99/25685 werden mit einem Bisarylhamstoff substituierte Isonipecotinsäure (eine cyclische γ -Aminosäure)-Phenylalaninderivate [N-Terminus \rightarrow C-Terminus] offenbart. Dipeptidderivate mit einer β -Aminosäure

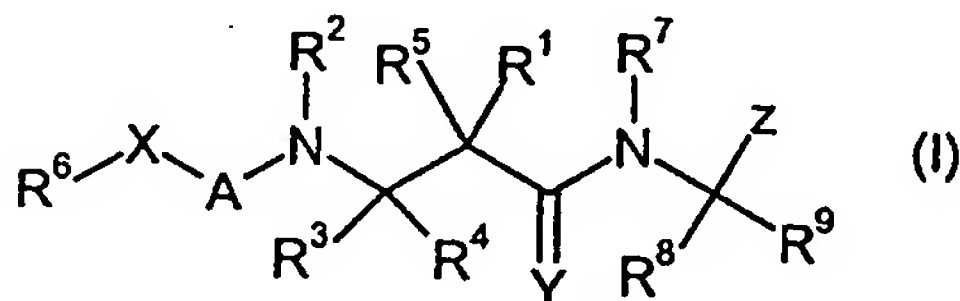
als N-Terminus sind jedoch noch nicht beschrieben worden.

Es wurde gezeigt, daß β -Aminosäuren Helices [D. Seebach, P. E. Ciceri, M. Overhand, B. Jaun, D. Rigo, L. Oberer, U. Hommel, R. Amstutz, H. Widmer *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 2043-66] und Faltblattstrukturen [S. Krauthäuser, L. A. Christianson, D. R. Powell, S. Gellman *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 11719-20] stabilisieren, die sich von den bei α -Aminosäuren normalerweise beobachteten sekundären Strukturelementen wie α -Helices oder β -Faltblattstrukturen überaus stark unterscheiden. So zeigen β -Aminosäuren ein Konformationsverhalten, das sich von dem der natürlichen α -Aminosäuren beträchtlich unterscheidet, und man kann nicht davon ausgehen, daß eine β -Aminosäure generell der entsprechenden α -Aminosäure ähnelt. Als Folge davon wird man, wenn man eine α -Aminosäure in einer peptidischen Substruktur enthaltenden biologisch aktiven Verbindung gegen eine β -Aminosäure austauscht, im allgemeinen die bioaktive Konformation verändern, wodurch man Verbindungen mit einer beträchtlich verminderten Aktivität erhält.

Überraschenderweise wurde in der vorliegenden Erfindung jedoch jetzt gefunden, daß β -Aminosäurederivate der Formel (I) wirksame Integrin antagonistisch sind, insbesondere $\alpha_4\beta_1$ -Integrin antagonistisch, für die Behandlung von entzündlichen, Autoimmun- und Immunerkrankungen.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue, alternative, sich von β -Aminosäuren ableitende Integrin antagonistisch zur Behandlung von entzündlichen, Autoimmun- und Immunerkrankungen zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



in welcher

R^1 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{10} substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{10} substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R^{10} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R^{11} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen, oder

R^{13} und R^{14} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{13} und R^{14} gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R^2 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{15} substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{15} substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R^{15} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $NR^{17}R^{18}$, $-C(O)R^{16}$, $S(O)R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-OC(O)R^{16}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)R^{16}$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $NR^{16}SO_2R^{16}$, $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}C(O)OR^{16}$, $-OC(O)NR^{17}R^{18}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R^{16} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen, oder

R^{17} und R^{18} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{17} und R^{18} gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{19} substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis

- zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{19} substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,
- wobei
- R^{19} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $NR^{21}R^{22}$, $-C(O)R^{20}$, $S(O)R^{20}$, $-SO_2R^{20}$, $-CO_2R^{20}$,
 5 $-OC(O)R^{20}$, $-C(O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{20}(O)R^{20}$, $-SO_2NR^{21}R^{22}$, $-NR^{20}SO_2R^{20}$, $-NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{20}C(O)OR^{20}$,
 $-OC(O)NR^{21}R^{22}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,
- wobei
- R^{20} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten
 10 ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert
 sein kann, steht und
- wobei
- R^{21} und R^{22} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen,
 oder
- R^{21} und R^{22} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{21} und R^{22} gebunden sind,
 15 einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder
 Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,
- R^4 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkinyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-
 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der
 Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{23} substituiert sein kann und der
 20 weiterhin einfach durch C_3 - C_7 , Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis
 zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1
 bis 3 Reste R^{23} substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,
- wobei
- R^{23} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{24}$, $-SR^{24}$, $NR^{25}R^{26}$, $-C(O)R^{24}$, $S(O)R^{24}$, $-SO_2R^{24}$, $-CO_2R^{24}$,
 25 $-OC(O)R^{24}$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{24}C(O)R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $NR^{24}SO_2R^{24}$, $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{24}C(O)OR^{24}$,
 $-OC(O)NR^{25}R^{26}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,
- wobei
- R^{24} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten
 ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert
 30 sein kann, steht und
- wobei
- R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen,
 oder
- R^{25} und R^{26} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{25} und R^{26} gebunden sind,
 35 einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder
 Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,
- R^5 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkinyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-
 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der
 Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{27} substituiert sein kann und der
 40 weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis
 zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1
 bis 3 Reste R^{27} substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,
- wobei
- R^{27} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{28}$, $-SR^{28}$, $NR^{29}R^{30}$, $-C(O)R^{28}$, $S(O)R^{28}$, $-SO_2R^{28}$, $-CO_2R^{28}$,
 45 $-OC(O)R^{28}$, $-C(O)NR^{29}R^{30}$, $-NR^{28}C(O)R^{28}$, $-SO_2NR^{29}R^{30}$, $NR^{28}SO_2R^{28}$, $-NR^{28}C(O)NR^{29}R^{30}$, $-NR^{28}C(O)OR^{28}$,
 $-OC(O)NR^{29}R^{30}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,
- wobei
- R^{28} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten
 ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert
 50 sein kann, steht und
- wobei R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl
 stehen, oder
- R^{29} und R^{30} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{29} und R^{30} gebunden sind,
 einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder
 55 Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,
- R^6 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkinyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-
 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der
 Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{31} substituiert sein kann und der
 weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis
 60 zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1
 bis 3 Reste R^{31} substituiert sein kann, substituiert sein kann, oder welcher benzokondensiert sein kann, steht, wobei
- R^{31} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{32}$, $-SR^{32}$, $NR^{33}R^{34}$, $-C(O)R^{32}$, $S(O)R^{32}$, $-SO_2R^{32}$, $-CO_2R^{32}$,
 $-OC(O)R^{32}$, $-C(O)NR^{33}R^{34}$, $-NR^{32}C(O)R^{32}$, $-SO_2NR^{33}R^{34}$, $NR^{32}SO_2R^{32}$, $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{34}$, $-NR^{32}C(O)OR^{32}$,
 $-OC(O)NR^{33}R^{34}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,
- 65 wobei
- R^{32} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituen-
 ten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substi-
 tuert sein kann, steht,

und wobei R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

oder

R^{33} und R^{34} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{33} und R^{34} gebunden sind, einschließt, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

R^7 Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{35} substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{35} substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R^{35} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{36}$, $-SR^{36}$, $NR^{37}R^{38}$, $-C(O)R^{36}$, $S(O)R^{36}$, $-SO_2R^{36}$, $-CO_2R^{36}$, $-OC(O)R^{36}$, $-C(O)NR^{37}R^{38}$, $-NR^{36}C(O)R^{36}$, $-SO_2NR^{37}R^{38}$, $NR^{36}SO_2R^{36}$, $-NR^{36}C(O)NR^{37}R^{38}$, $-NR^{36}C(O)OR^{36}$, $-OC(O)NR^{37}R^{38}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R^{36} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und wobei R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen,

oder

R^{37} und R^{38} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{37} und R^{38} gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R^8 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{39} substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{39} substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht, wobei

R^{39} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{40}$, $-SR^{40}$, $NR^{41}R^{42}$, $-C(O)R^{40}$, $S(O)R^{40}$, $-SO_2R^{40}$, $-CO_2R^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-C(O)NR^{41}R^{42}$, $-NR^{40}C(O)R^{40}$, $-SO_2NR^{41}R^{42}$, $NR^{40}SO_2R^{40}$, $-NR^{40}C(O)NR^{41}R^{42}$, $-NR^{40}C(O)OR^{40}$, $-OC(O)NR^{41}R^{42}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R^{40} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

und wobei R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen,

oder

R^{41} und R^{42} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{41} und R^{42} gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R^9 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel steht, welcher weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{43} substituiert sein kann, substituiert sein kann, und welcher weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{43} substituiert sein kann,

wobei

R^{43} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{44}$, $-SR^{44}$, $NR^{45}R^{46}$, $-C(O)R^{44}$, $S(O)R^{44}$, $-SO_2R^{44}$, $-CO_2R^{44}$, $-OC(O)R^{44}$, $-C(O)NR^{45}R^{46}$, $-NR^{44}C(O)R^{44}$, $-SO_2NR^{45}R^{46}$, $NR^{44}SO_2R^{44}$, $-NR^{44}C(O)NR^{45}R^{46}$, $-NR^{44}C(O)OR^{44}$, $-OC(O)NR^{45}R^{46}$, Halogen, Cyano, Tetrazolyl, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R^{44} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

und wobei R^{45} und R^{46} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen,

oder

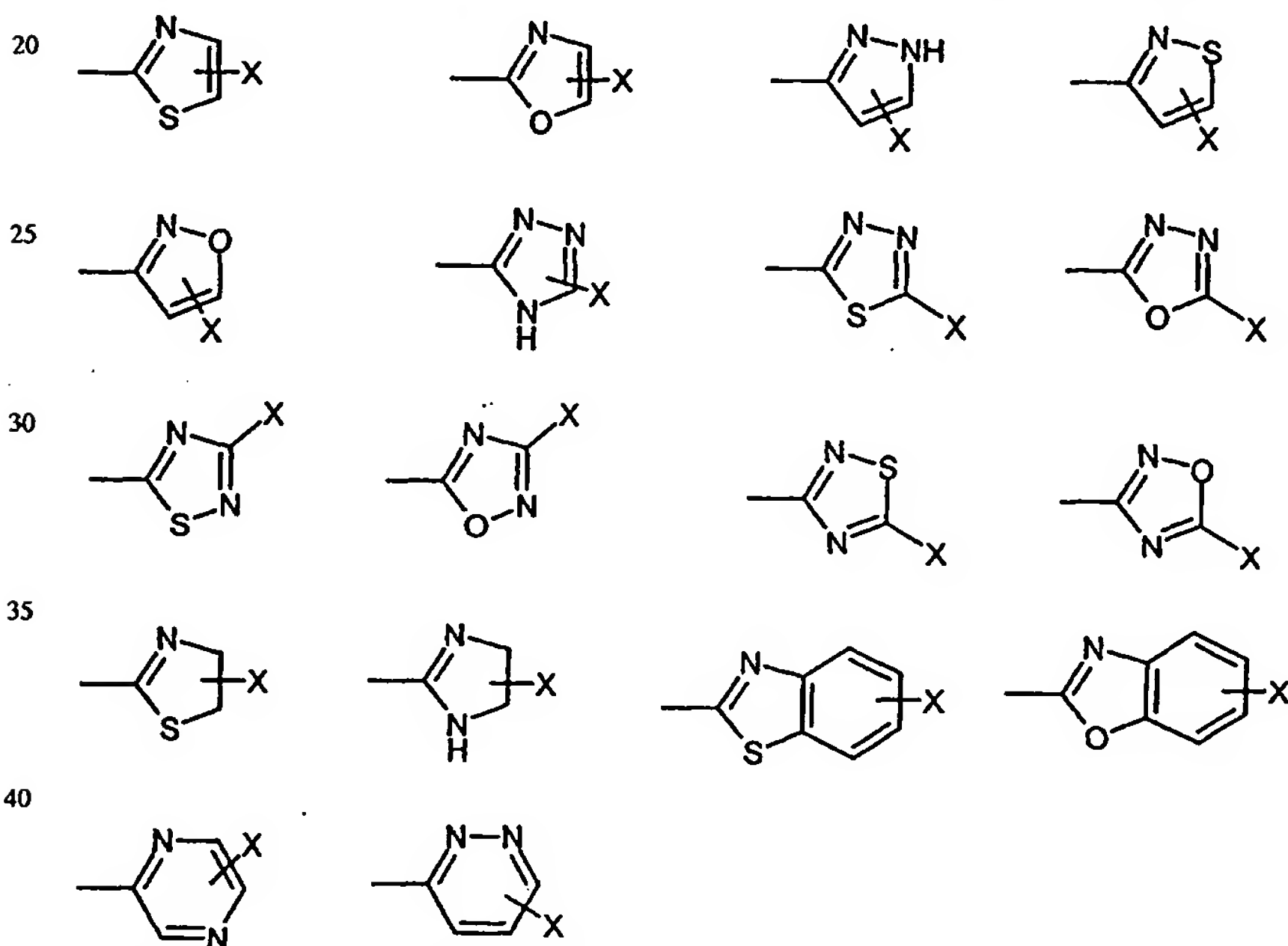
R^{45} und R^{46} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{45} und R^{46} gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

oder

- 5 R^1 und R^2 oder R^4 und R^2 oder R^6 und R^{12} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^2 oder R^6 und R^{12} gebunden sein können, einschließt, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält, und gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann und welcher mit einem 3-7-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring kondensiert sein kann,

oder

- 10 R^1 und R^4 oder R^1 und R^5 oder R^3 und R^4 zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher bis zu 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann und welcher mit einem 3-7-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring kondensiert sein kann,
- 15 A für $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-C(S)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 2-Benzimidazolyl oder einen Ring ausgewählt aus der folgenden Gruppe steht:



- 45 wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein können,

X für eine Bindung, Sauerstoff oder $-NR^{12}$ steht, wobei

R^{12} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_2 - C_4 Alkenyl, C_2 - C_4 Alkynyl, welches gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, steht,

- 50 oder

zusammen mit R^6 einen 4-7-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R^6 und R^{12} gebunden sein können, einschließt und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthalten kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

- 55 Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

Z für $-C(O)OR^{47}$, $-C(O)NR^{48}R^{49}$, $-SO_2NR^{48}R^{49}$, $-SO(OR^{47})$, $-SO_2(OR^{47})$, $-P(O)R^{47}(OR^{49})$, $-PO(OR^{47})(OR^{49})$ oder 5-Tetrazolyl steht,

wobei

- 60 R^{48} für $-C(O)R^{50}$ oder $-SO_2R^{50}$ steht, wobei

R^{50} für C_1 - C_4 Alkyl, C_2 - C_6 Alkenyl, C_2 - C_6 Alkynyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

R^{47} und R^{49} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, polymeres Harz, C_1 - C_4 Alkyl, C_2 - C_6 Alkenyl, C_2 - C_6 Alkynyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der

- 65 Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, stehen, und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 , R^3 , R^4 und R^5 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_6 Alkenyl, C_2 - C_6 Alkynyl, C_6 oder Clo Aryl, einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, oder C_3 - C_7 Cycloalkyl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen oder Oxo substituiert sein kann, stehen,

R^2 und R^7 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_6 Alkenyl, C_2 - C_6 Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl oder C_3 - C_7 Cycloalkyl stehen, wobei die obengenannten Gruppen jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy substituiert sein können,

R^6 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{31} substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{31} substituiert sein kann, oder welcher benzokondensiert sein kann, steht,

wobei

R^{31} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{32}$, $-SR^{32}$, $NR^{33}R^{34}$, $-C(O)R^{32}$, $S(O)R^{32}$, $-SO_2R^{32}$, $-SO_2R^{32}$, $-OC(O)R^{32}$, $-C(O)NR^{33}R^{34}$, $-NR^{32}C(O)R^{32}$, $-SO_2NR^{33}R^{34}$, $-NR^{32}SO_2R^{32}$, $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{34}$, $-NR^{32}C(O)OR^{32}$, $-OC(O)NR^{33}R^{34}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R^{32} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

oder

R^{33} und R^{34} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{33} und R^{34} gebunden sind, einschließt, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

R^8 für Wasserstoff, C_1 - C_8 Alkyl, C_2 - C_6 Alkenyl, C_2 - C_6 Alkynyl, steht,

wobei

die obengenannten Gruppen jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy substituiert sein können,

R^9 für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_2 - C_6 Alkenyl, C_2 - C_6 Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl oder C_3 - C_7 Cycloalkyl, welches weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welches weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht,

wobei die letztgenannte cyclische Gruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus R^{43} substituiert sein kann,

wobei

R^{43} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-OR^{44}$, $-SR^{44}$, $NR^{45}R^{46}$, $-C(O)R^{44}$, $S(O)R^{44}$, $-SO_2R^{44}$, $-CO_2R^{44}$, $-OC(O)R^{44}$, $-C(O)NR^{45}R^{46}$, $-NR^{44}C(O)R^{44}$, $-SO_2NR^{45}R^{46}$, $NR^{44}SO_2R^{44}$, $-NR^{44}C(O)NR^{45}R^{46}$, $-NR^{44}C(O)OR^{44}$, $-OC(O)NR^{45}R^{46}$, Halogen, Cyano, Tetrazolyl, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R^{44} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

und wobei R^{45} und R^{46} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen, oder

R^{45} und R^{46} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{45} und R^{46} gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

oder

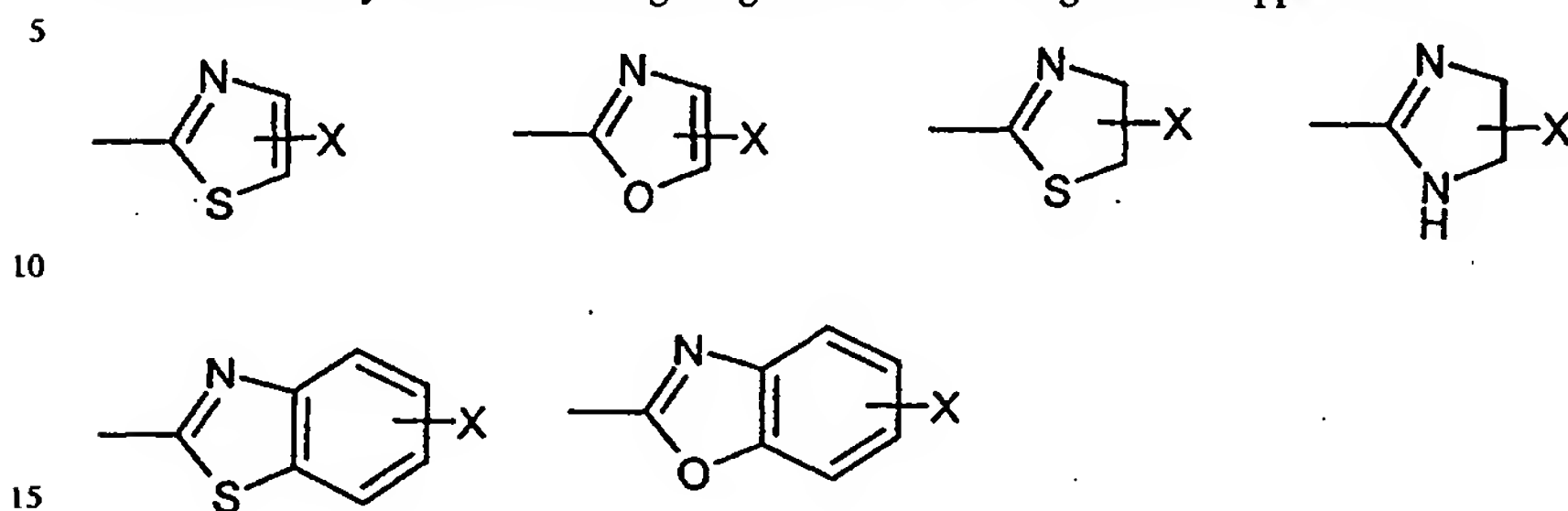
R^1 und R^2 oder R^4 und R^2 oder R^6 und R^{12} zusammen einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^2 oder R^6 und R^{12} gebunden sein können, einschließt und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält und welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann oder welcher mit einem 5-6-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten Ring kondensiert sein kann,

oder

R^1 und R^4 oder R^1 und R^5 oder R^3 und R^4 zusammen einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, welcher bis zu 1 Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_3 - C_7 Cyclo-

alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann oder welcher mit einem 5-6-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten Ring kondensiert sein kann,

A für -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 2-Benzimidazolyl oder einen Ring ausgewählt aus der folgenden Gruppe steht:



wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein können,

X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR¹² steht, wobei

20 R¹² für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₄ Alkenyl, C₂-C₄ Alkynyl, welches gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, steht,

oder

zusammen mit R⁶ einen 4-7-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R⁶ und R¹² gebunden sein können, einschließt und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder

25 Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

30 Z für -C(O)OR⁴⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, -SO₂NR⁴⁸R⁴⁹, -SO(OR⁴⁷), -SO₂(OR⁴⁷), -P(O)R⁴⁷(OR⁴⁹), -PO(OR⁴⁷)(OR⁴⁹) oder 5-Tetrazolyl steht,

wobei

R⁴⁸ für -C(O)R⁵⁰ oder -SO₂R⁵⁰ steht,

wobei

35 R⁵⁰ für C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

R⁴⁷ und R⁴⁹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, polymeres Harz, C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, stehen,

und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

40 Besonders bevorzugt sind Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I),

dadurch gekennzeichnet daß

R¹ und R² zusammen einen 6-gliedrigen Ring bilden, der das Stickstoffatom, an das R² gebunden ist, einschließt,

R³, R⁴, R⁵, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen,

45 R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Halogen, Carbonyloxymethyl, Trifluormethyl substituiert sein kann und welches weiterhin einfach durch C₆ Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolidyl substituiert sein kann oder benzokondensiert sein kann, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Halogen, Oxo substituiert sein kann, steht,

oder

50 R⁶ und R¹² zusammen einen 6-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R⁶ und R¹² gebunden sein können, einschließt, und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthält,

R⁹ für C₁ Alkyl steht, welches einfach durch C₆ Aryl substituiert ist, welches einfach durch C₆ Aryl substituiert ist,

wobei das letztgenannte C₆ Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁ Alkyl, C₁ Al-

55 kyloxy oder Halogen substituiert sein kann,

A für -C(O)-, -SO₂-, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl oder 2-Benzimidazolyl steht,

welches gegebenenfalls einfach durch Halogen substituiert sein kann,

X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR¹² steht,

wobei

60 R¹² für Wasserstoff, Methyl steht

oder

zusammen mit R⁶ einen 6-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R⁶ und R¹² gebunden sein können, einschließt und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthält,

Y für Sauerstoff steht,

65 Z für -C(O)OR⁴⁷ steht, wobei

R⁴⁷ für Wasserstoff oder polymeres Harz steht,

und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen gemäß der allge-

meinen Formel (I),
in welcher

A für 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Benzimidazolyl steht, wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Halogen, Nitro oder Cyano substituiert sein können.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I),
in welcher

A für -C(O)- oder -SO₂ steht.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung spezielle Verbindungen, wie sie in der Beschreibung unter "Beispiele" beschrieben sind.

Wenn nicht anders angegeben, bedeutet 4-9-gliedriger gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Rest im Rahmen der vorliegenden Erfindung Heteroatom-enthaltende aromatische oder nichtaromatische, gesättigte oder ungesättigte Ringe mit 1 bis 4 Heteroatomen ausgewählt aus O, S und N. Beispiele für aromatische Ringe sind: Pyridyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indoliceyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolyl. Beispiele für nichtaromatische Ringe sind: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-3-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-1-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl.

Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung gute Integrin-antagonistische Aktivität. Sie eignen sich daher insbesondere als $\alpha_4\beta_1$ - und/oder $\alpha_4\beta_7$ und/oder $\alpha_5\beta_1$ -Integrinantagonisten und besonders für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibition oder Prävention von Zelladhäsion und zelladhäsionsvermittelten Erkrankungen. Beispiele sind die Behandlung und die Prophylaxe von Arteriosclerose, Asthma, Allergien, Diabetes, entzündlicher Darmerkrankung, multipler Sklerose, Myocardischämie, rheumatoider Arthritis, Transplantatabstoßung und anderer entzündlicher, Autoimmun- und Immunerkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Integrinantagonisten eignen sich nicht nur zur Behandlung der oben angesprochenen physiologischen Zustände, sondern auch um zum Beispiel Integrine zu reinigen und auf Aktivität zu testen.

In der Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen nichtsystemische oder systemische Aktivität zeigen, wobei die letztere bevorzugt ist. Um systemische Aktivität zu erzielen, können die Wirkstoffe unter anderem oral oder parenteral verabreicht werden, wobei eine orale Verabreichung bevorzugt ist.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich insbesondere Formen der Verabreichung an die Schleimhäute (d. h. bukkal, lingual, sublingual, rektal, nasal, pulmonal, konjunktival oder intravaginal) oder in das Innere des Körpers. Die Verabreichung kann unter Vermeidung von Absorption (d. h. intrakardiale, intraarteriale, intravenöse, intraspinale oder intralumbare Verabreichung) oder unter Einschluß von Absorption (d. h. intrakutane, subkutane, perkutane, intramuskuläre oder intraperitoneale Verabreichung) erfolgen.

Für die obigen Zwecke können die Wirkstoffe als solche oder in Verabreichungsformen verabreicht werden.

Geeignete Verabreichungsformen für die orale Verabreichung sind unter anderem normale und magensaftresistent beschichtete Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Pellets, Pulver, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Für die parenterale Verabreichung geeignete Verabreichungsformen sind Lösungen zur Infusion und Injektion.

In den Verabreichungsformen kann der Wirkstoff in Konzentrationen von 0-100 Gew.-% vorliegen; vorzugsweise sollte die Konzentration des Wirkstoffes 0,5-90 Gew.-% betragen, d. h. Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Der Wirkstoff kann auf bekannte Weise in die oben erwähnten Verabreichungsformen überführt werden, unter Verwendung von inerten, nichttoxischen pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen, wie beispielsweise Trägerstoffen, Lösungsmitteln, Vehikeln, Emulsionsmitteln und/oder Dispersionsmitteln.

Die folgenden Hilfsstoffe können als Beispiele aufgeführt werden: Wasser, feste Trägerstoffe wie gemahlene natürliche oder synthetische Mineralien (z. B. Talk oder Silikate), Zucker (z. B. Lactose), nichttoxische organische Lösungsmittel wie Paraffine, Pflanzenöle (z. B. Sesamöl), Alkohole (z. B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z. B. Polyethylenglykol), Emulsionsmittel, Dispersionsmittel (z. B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitstoffe (z. B. Magnesiumsulfat).

Bei oraler Verabreichung können Tabletten natürlich auch Additive wie Natriumcitrat sowie Additive wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wäßrigen Zubereitungen zur oralen Verabreichung können auch Geschmacks- und Farbstoffe zugesetzt werden.

Um bei einer parenteralen Verabreichung wirksame Resultate zu erzielen, hat es sich generell als vorteilhaft erwiesen, Mengen von ungefähr 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise ungefähr 0,01 bis 1 mg/kg, zu verabreichen. Bei oraler Verabreichung beträgt die Menge ungefähr 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise ungefähr 0,1 bis 10 mg/kg.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom betreffenden Körpergewicht, von der Verabreichungsmethode, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, der Art der Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

Geeignete pharmazeutisch unbedenkliche Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die eine saure Komponente enthalten, schließen Additionssalze ein, die mit organischen oder anorganischen Basen gebildet werden. Das von solchen Basen abgeleitete salzbildende Ion kann ein Metallion, z. B. Aluminium, ein Alkalimetallion, wie Natrium von Kalium, ein Erdalkalimetallion, wie Calcium oder Magnesium, oder ein Aminsalzion sein, von denen eine Anzahl als für diesen Zweck geeignet bekannt sind. Beispiele schließen Ammoniumsalze, Arylalkylamine wie Dibenzylamin und N,N-Dibenzylethyldiamin, niedere Alkylamine wie Methylamin, t-Butylamin, Procain, niedere Alkylpiperidine wie N-Ethylpiperidin, Cycloalkylamine wie Cyclohexylamin oder Dicyclohexylamin, 1-Adamantylamin, Benzathin, oder von Aminosäuren wie Arginin, Lysin oder dergleichen abgeleitete Salze ein. Die physiologisch unbedenklichen Salze wie die Natrium- oder Kaliumsalze und die Aminosäuresalze können wie unten beschrieben medizinisch verwendet werden und

sie sind bevorzugt.

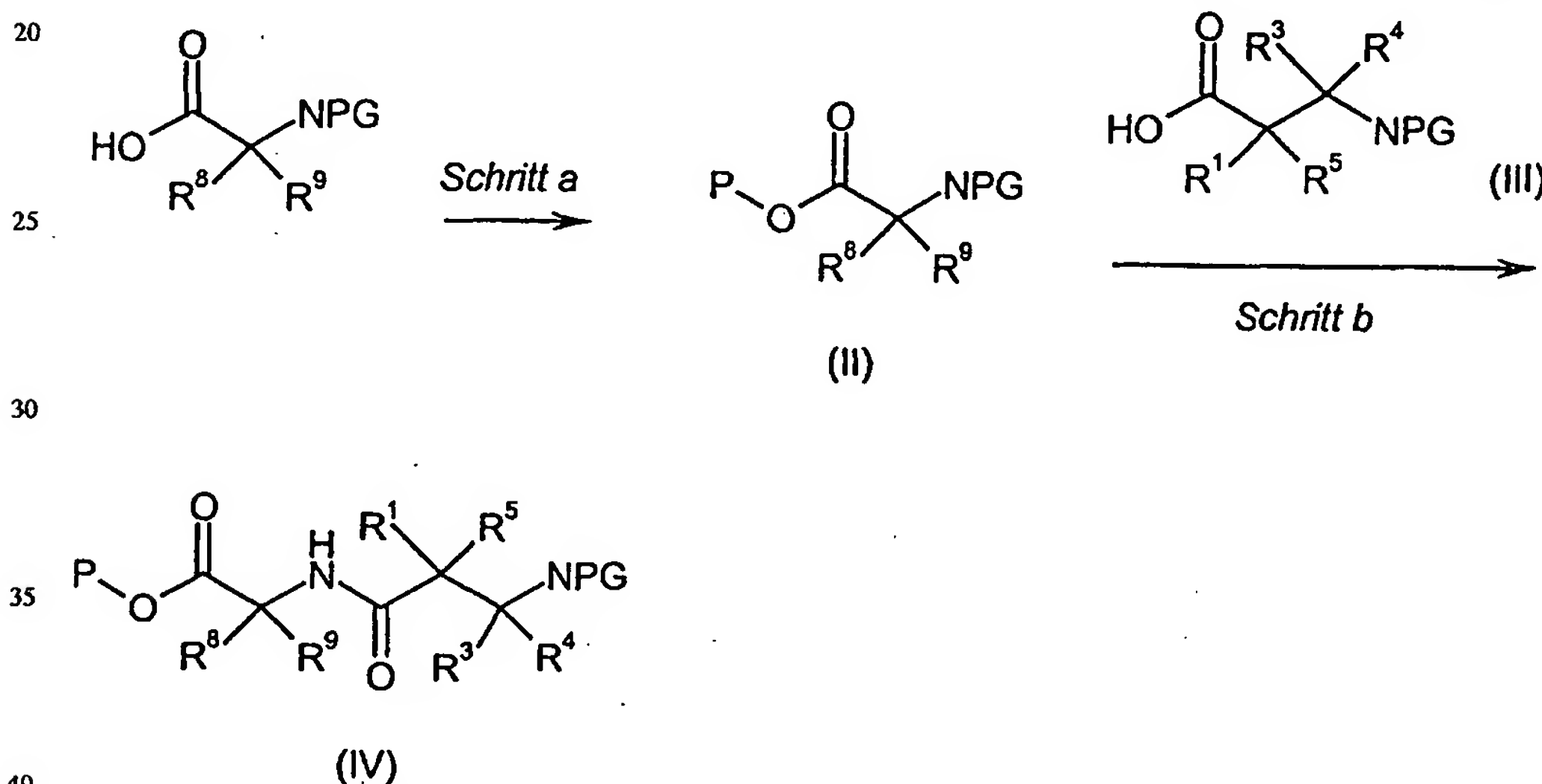
Geeignete pharmazeutisch unbedenkliche Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die eine basische Komponente enthalten, schließen mit organischen oder anorganischen Säuren gebildete Salze ein. Bei dem von diesen Säuren abgeleiteten salzbildenden Ion kann es sich um ein Halogenidion oder das Ion einer natürlichen oder nichtnatürlichen Carbon- oder Sulfonsäure handeln, von denen eine Anzahl als für diesen Zweck geeignet bekannt sind. Beispiele schließen Chloride, Acetate, Tartrate oder von Aminosäuren wie Glycin oder dergleichen abgeleitete Salze ein. Die physiologisch unbedenklichen Salze wie die Chloridsalze und die Aminosäuresalze können wie unten beschrieben medizinisch eingesetzt werden und sie sind bevorzugt.

Diese und andere Salze, die nicht notwendigerweise physiologisch unbedenklich sind, sind zur Isolierung oder Reinigung eines für die unten beschriebenen Zwecke akzeptablen Produktes geeignet.

Die Salze werden dargestellt, indem man die saure Form der erfindungsgemäßen Verbindung mit einem Äquivalent der Base, die das gewünschte basische Ion zur Verfügung stellt, bzw. die basische Form der erfindungsgemäßen Verbindung mit einem Äquivalent der das gewünschte Säureion zur Verfügung stellenden Säure in einem Medium, in dem das Salz ausfällt, oder in wäßrigem Medium reagieren läßt und dann lyophilisiert.

Die freie Säure- oder Basenform der erfindungsgemäßen Verbindung kann durch herkömmliche Neutralisationsverfahren, z. B. mit Kaliumbisulfat, Salzsäure, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat usw., aus dem Salz erhalten werden.

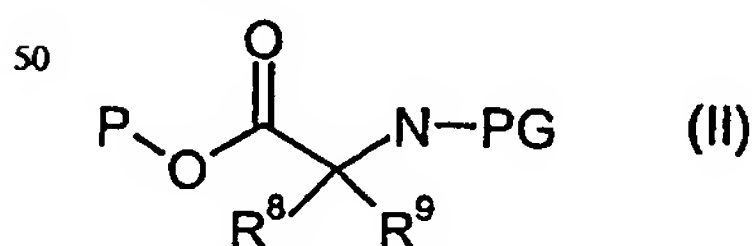
Die Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen (I) kann durch das folgende Schema 1 wiedergegeben werden:



Ausgehend von dem α -Aminosäurederivat (II) wird die Vorstufe zunächst an einem Harz immobilisiert oder verestert (Schritt a), gefolgt von Amidkupplung (Schritt b) und weiterer Derivatisierung wie unten beschrieben.

In dem obigen Schema steht PG für eine Aminoschutzgruppe, die unter den entsprechenden Reaktionsbedingungen stabil ist, wie z. B. 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) oder tert.-Butyloxycarbonyl (Boc) oder Phtalimid. Diese sind dem Fachmann bekannt und ausführlich in Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Aufl., John Wiley, N. Y., 1991, beschrieben.

Gemäß einem Ausführungsbeispiel sind die in dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendeten Ausgangsmaterialien die folgenden Carbonsäurederivate (II):

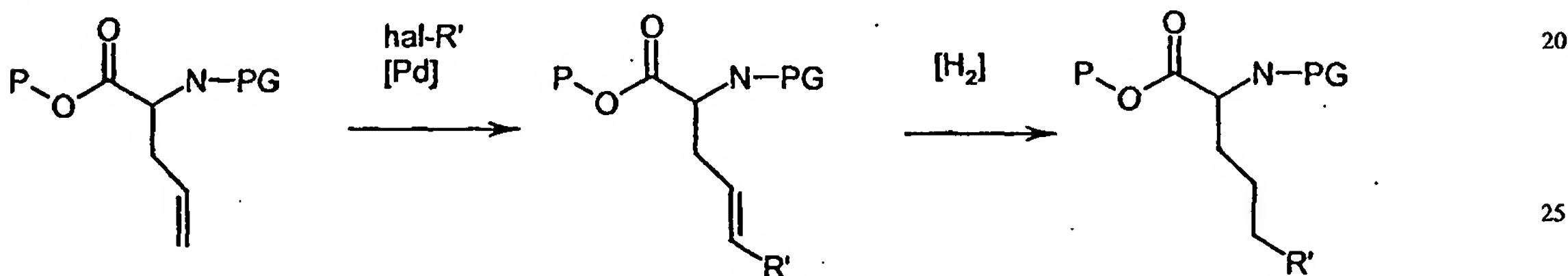


Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind im Handel erhältlich oder sie sind bekannt oder können durch herkömmliche Methoden ausgehend von bekannten α -Aminosäuren oder Vorstufen für eine herkömmliche Synthese von α -Aminosäuren dargestellt werden. In diesem Fall wird die Carboxylgruppe im erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren durch eine herkömmliche Schutzgruppe P blockiert. Schutzgruppen dieser Art sind dem Fachmann bekannt und sie sind ausführlich in Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Aufl., John Wiley, N. Y., 1991 beschrieben. Besonders bevorzugt wird die Carboxylgruppe verestert, wobei P für C_{1-6} -Alkyl wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, einen C_{3-7} -Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, ein Aryl, wie beispielsweise Phenyl, Benzyl, Toly oder eines von deren substituierten Derivaten steht. Um eine Umsetzung des Verfahrens zu erreichen, die so ökonomisch wie möglich ist, wird der erfindungsgemäße Herstellungsprozeß für die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bevorzugt an einer Festphase durchgeführt. In diesem Fall kann der Carboxylrest an irgendeine Festphase gebunden werden, die herkömmlicherweise für Reaktionen dieser Art verwendet wird. Gemäß der Erfindung handelt es sich bei der verwendeten Festphase besonders bevorzugt um ein Polystyrolharz und insbesondere ein im Handel erhältliches Wang-Polystyrolharz. In der α -Stellung zur Carboxylgruppe können diese Carbonsäurederivate Substituenten aufweisen, wie

unter R^8 und R^9 beschrieben, zum Beispiel Wasserstoff, ein C_1 - C_{10} -Alkyl, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, ein C_3 - C_7 -Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl ein Aryl, wie beispielsweise Phenyl, Benzyl, TolyI oder ein substituiertes Derivat davon, einen gegebenenfalls substituierten Alkenylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Alkynylrest. Die Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste und der Benzylrest können eingeführt werden, indem man den Ester des Ausgangsmaterials mit den entsprechenden Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Benzylhalogeniden in basischem Medium umsetzt, falls die entsprechenden Derivate nicht im Handel erhältlich sind. Der Alkynylrest kann zum Beispiel eingeführt werden, indem man den Bromester des vorliegenden Ausgangsmaterials mit einem entsprechenden Acetylidanion umsetzt. Im Fall des Phenylrests werden vorzugsweise die entsprechenden α -Phenyl- α -aminocarbonsäurederivate als Ausgangsmaterialien eingesetzt und, falls erforderlich, die anderen Substituenten am α -C-Atom zur endständigen Carboxylgruppe über das entsprechende Alkylhalogenid eingeführt.

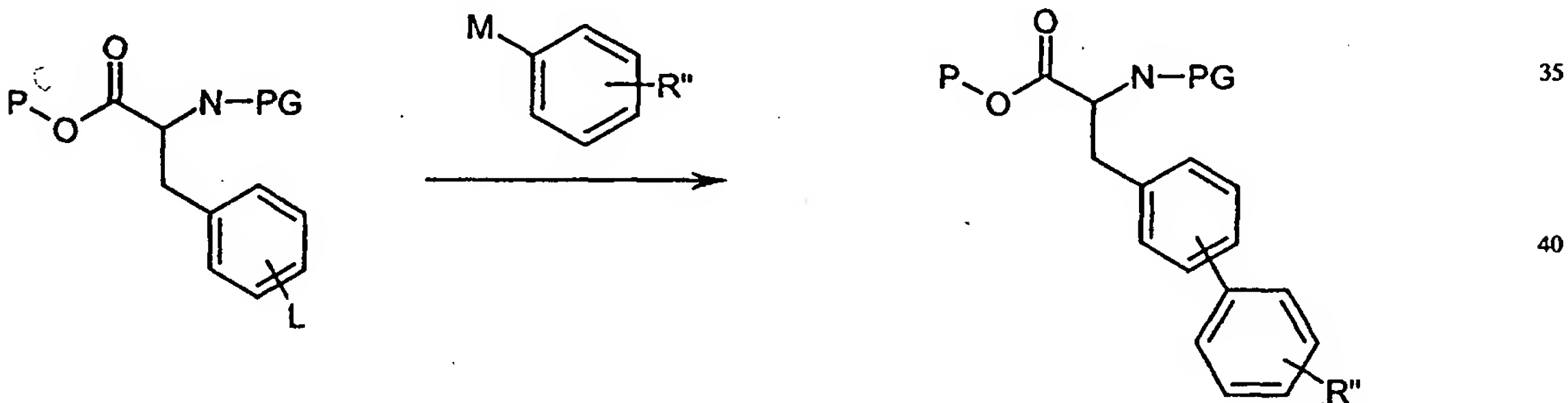
Die obigen Reaktionen und ihre Durchführung sind dem Fachmann wohl bekannt und ausführlich in Standardlehrbüchern wie zum Beispiel Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben.

Sollen die Substituenten selbst substituiert sein, z. B. durch R' , sollten im Substituenten geeignete reaktive Gruppen vorliegen, die eine weitere Funktionalisierung erlauben. Diese reaktiven Gruppen sollten gegenüber den Reaktionsbedingungen des vorherigen Schrittes inert sein. Zu diesem Zweck kann der Substituent auch ungesättigt sein, um eine weitere Funktionalisierung wie beispielsweise durch Palladium katalysierte C-C-Kupplungsreaktionen (z. B. die Heck-Reaktion oder die Sonogashira-Reaktion), eventuell gefolgt von Hydrierung (Schema 2) zu ermöglichen:



In dem obigen Schema steht hal für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Tosyl, Mesyl oder Triflat, [Pd] steht für eine Palladium(0)- oder Palladium(II)-Komponente.

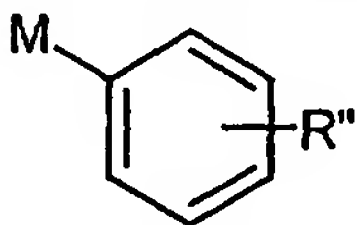
Trägt der Substituent R^8 oder R^9 in der α -Stellung zur Carboxylgruppe eine entsprechend substituierte Aryl- oder Heteroaryleinheit, besteht eine weitere Methode zum Einbau eines zusätzlichen Substituenten in der C-C-Kupplungsreaktion gemäß dem folgenden Schema 3:



Die gemäß der obigen Ausführungsform eingesetzten Ausgangsverbindungen weisen eine endständige Aryl- oder Heteroaryleinheit auf, die wenigstens einen Substituenten L haben muß. Dieser Substituent L muß durch eines der bekannten Aryl-Aryl-Kupplungsverfahren durch eine andere Aryl- oder Heteroarylgruppe substituierbar sein. Gemäß der vorliegenden Erfindung kann es sich bei L um -H, -F, -Cl, -Br, -I, -SCN, $-N_2^+$ oder einen metallorganischen Rest handeln. Als bevorzugte metallorganische Reste können zum Beispiel Magnesium-, Kupfer-, Bor-, Zinn-, Lithium- oder Lithium-cupratreste erwähnt werden.

Ist das entsprechende Ausgangsmaterial nicht im Handel erhältlich, kann man die endständige Aryl- oder Heteroaryleinheit durch Standardverfahren wie beispielsweise eine Friedel-Crafts-Alkylierung, Friedel-Crafts-Acylierung oder durch metallorganische Syntheseverfahren, wie beispielsweise eine Palladium-vermittelte Kupplung, mit dem entsprechenden Carbonsäurederivat verbinden, wonach gegebenenfalls weitere Derivatisierungsschritte folgen, welche dem Fachmann bekannt und ausführlich in Standardlehrbüchern wie beispielsweise Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben sind.

In bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsformen wird der Biphenylkern durch eine Aryl-Aryl-Kupplung gebildet. Formal wird in diesem Fall der Rest L an der endständigen Aryl- oder Heteroarylgruppe des Carbonsäurederivats, welches als Ausgangsmaterial dient, durch eine Aryl- oder Heteroarylverbindung der folgenden Formel ersetzt:



Mögliche Kupplungsreaktionen sind zum Beispiel die Reaktion von zwei unsubstituierten Phenylgruppen (d. h. L und M sind Wasserstoff) in Gegenwart von $AlCl_3$ und einer Säure (Scholl-Reaktion), die Kupplung von zwei Phenyljodiden

in Gegenwart von Kupfer (Ullmann-Reaktion), die Reaktion des unsubstituierten Carbonsäurederivats mit einer Phenyl-diazoniumverbindung unter basischen Bedingungen (Gomberg-Bachmann-Reaktion) oder die Kupplung unter Beteiligung von metallorganischen Reagentien. In diesem Zusammenhang sind die Kupplung von zwei Phenyl-Grignardverbindungen in Gegenwart von Thalliumbromid, die Kupplung von zwei bororganischen Verbindungen in Gegenwart von Silbernitrat und Natriumhydroxid, die Reaktion eines Diphenyllithiumcuprats in Gegenwart von Sauerstoff und die palladiumvermittelte Kupplung eines Phenylhalogenids mit einer metallorganischen Phenylverbindung erwähnenswert. Die Durchführung dieser Reaktionen wird ausführlich in Standardlehrbüchern wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben. Die Auswahl der Kupplungsreaktion hängt davon ab, ob möglicherweise störende oder empfindliche Substituenten in den Reaktionsteilnehmern vorliegen. Für die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen hat es sich jedoch als besonders vorteilhaft erwiesen, den Biphenylkern durch Kupplung eines Phenylhalogenids mit einer metallorganischen Phenylverbindung in Gegenwart einer Palladiumverbindung, zum Beispiel einer Pd(0)-, einer Pd(II)- oder einer Pd(IV)-Verbindung, und einem Phosphan wie Triphenylphosphan zu synthetisieren.

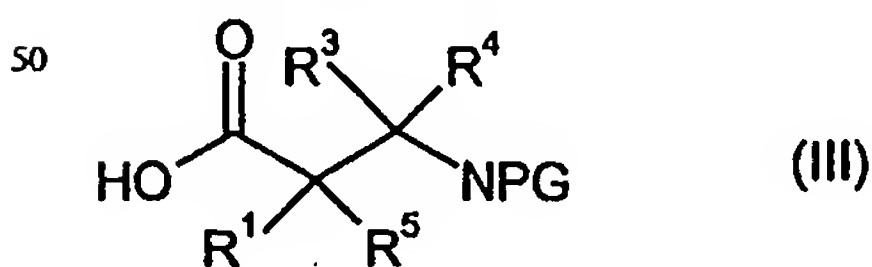
Bei dem in diesem Fall verwendeten Phenylhalogenid kann es sich um das entsprechende Phenylfluorid, -chlorid, -bromid oder -iodid handeln, wobei das entsprechende Bromid besonders bevorzugt ist. Bei der verwendeten metallorganischen Phenylverbindung handelt es sich vorzugsweise um eine Substanz, in der ein metallisches Element, wie zum Beispiel Zink, Magnesium, Bor, Lithium, Kupfer, Zinn, oder ein anderes Element, welches herkömmlicherweise für diesen Zweck verwendet wird, direkt an den Arylring gebunden ist. Erfindungsgemäß werden bororganische Verbindungen besonders bevorzugt. Zusätzlich zum Rest R" und dem metallischen Element können weitere Substituenten an den Arylring gebunden sein.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen an einer Festphase wie z. B. einem Polystyrolharz, besonders bevorzugt einem im Handel erhältlichen Wang-Polystyrolharz, durchgeführt (Schritt a). In diesem Fall wird das Harz zunächst in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) gequollen. Die als Ausgangsmaterial dienende Carbonsäure wird dann mittels Standardverfahren an das Harz gebunden. Die Anbindung der Carbonsäure an das Harz kann zum Beispiel in Gegenwart einer Base wie Pyridin und einem Reagens, welches die Carboxyleinheit aktiviert, wie einem Säurehalogenid, zum Beispiel Dichlorbenzoylchlorid, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) durchgeführt werden. Es können jedoch auch andere gewöhnlich für diesen Zweck verwendete Reagenzien verwendet werden. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur und Normaldruck wenigstens 2 Stunden lang, vorzugsweise 12 Stunden lang, besonders bevorzugt ungefähr 24 Stunden lang gerührt, wobei ein Überschuß der Carbonsäure, vorzugsweise ein zwei bis dreifacher Überschuß, bezogen auf die Beladung der Festphase, eingesetzt wird.

Die Aryl-Aryl-Kupplung wird erfindungsgemäß vorzugsweise durch Behandlung der an die Festphase gebundenen Carbonsäure in wäßrigem Medium in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat mit einem geeigneten Aryl-Kupplungsreagens der Formel (3) und einem herkömmlicherweise für diesen Zweck verwendeten Katalysator, zum Beispiel einem Palladium(II)-Salz, vorzugsweise Bis-(triphenylphosphan)-palladium-(II)-chlorid, in Kombination mit Triphenylphosphan durchgeführt. Es werden in diesem Fall vorzugsweise ein ungefähr 3- bis 8facher, vorzugsweise ein ungefähr 4- bis 6facher Überschuß des Aryl-Kupplungsreagens und eine katalytisch wirksame Menge der Palladiumverbindung, zum Beispiel ungefähr 10-mal weniger als die Menge der Carbonsäure, eingesetzt, und nach kurzem Rühren bei Raumtemperatur, zum Beispiel 5 bis 10 Minuten lang, wird die Reaktionsmischung ungefähr 2-24 Stunden lang, vorzugsweise 6-24 Stunden lang und besonders bevorzugt 12-24 Stunden lang auf eine Temperatur im Bereich von 40 bis 110°C, vorzugsweise von 50 bis 100°C und besonders bevorzugt von 60 bis 90°C, erhitzt. Die so erhaltene Biphenylverbindung kann ohne Reinigung sofort weiterreagiert werden, nachdem möglicherweise vorhandene nichtumgesetzte Reaktionsteilnehmer durch Waschen mit einer sauren Lösung, zum Beispiel einer Salzsäurelösung, entfernt worden sind.

Die oben beschriebene Funktionalisierung der α -Aminosäurekomponente kann auch nach Ausbildung der Amidbindung stattfinden. Die Funktionalisierung wird jedoch vorzugsweise vor Ausbildung der Amidbindung durchgeführt.

Gemäß der Erfindung wird die Amidkupplung (Schritt b) mit der Carbonsäure der allgemeinen Formel (III) durchgeführt, welche im Handel erhältlich oder bekannt ist bzw. durch herkömmliche Methoden ausgehend von bekannten β -Aminosäuren oder Vorstufen für herkömmliche β -Aminosäuresynthesen dargestellt werden kann.



Zur Einführung eines Substituenten in die β -Stellung zur Carboxylgruppe bietet es sich an, zum Beispiel von den entsprechenden α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten auszugehen und diese im Sinne einer Michael-Addition mit den entsprechenden Alkyl- oder Cycloalkylcupraten umzusetzen. β -Substituierte Derivate sind weiterhin über die Kondensation eines Malonsäurederivats mit einem Aldehyd oder einem Keton oder durch C_1 -Kettenverlängerung durch eine Arndt-Eistert-Reaktion zugänglich. Anschließend kann gewünschtenfalls ein weiterer Substituent in der α -Stellung zur Carboxylgruppe eingeführt werden. Diese Substituenten in der α -Stellung können im wesentlichen gemäß der gleichen Methoden, die für die Verbindungen der Formel (II) beschrieben wurden, eingeführt werden, mit der Ausnahme, daß β -Aminosäurederivate anstelle von α -Aminosäuren verwendet werden.

Diese Reaktionen und ihre Durchführung sind gleichfalls dem Fachmann wohlbekannt und ausführlich in Standardlehrbüchern wie zum Beispiel Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Substituent in die β -Stellung zur Carboxylgruppe eingeführt, bevor man einen Substituenten in die α -Stellung zur Carboxylgruppe einführt.

Die erfindungsgemäß verwendeten α -Aminosäuren sind im Handel erhältlich, zum Beispiel von Novabiochem oder Bachem. In einigen Fällen können auch die β -Aminosäuren von diesen Firmen bezogen werden oder sie können gemäß der Vorschriften von T. B. Johnson, Journal of the American Chemical Society, 1936, 58, oder V. A. Soloshonok, Tetrahedron Assymetry, 1995, 1601, dargestellt werden.

Diese Aminosäuren können in die gewünschten Carboxyl-geschützten Aminosäurederivate überführt werden, zum Beispiel durch Schützen der Aminogruppe, gegebenenfalls anschließendes Schützen der Carbonsäureeinheit und anschließendes Entschützen der Aminogruppe. Schutzgruppen, die in diesem Fall für die Aminogruppe verwendet werden können, sind alle für diesen Zweck bekannten Gruppen. Erfindungsgemäß wird die Verwendung einer 9-Fluorenylmethoxycarbonylgruppe (Fmoc) als Schutzgruppe für die Aminoeinheit besonders bevorzugt. Die Carbonsäuregruppe wird gegebenenfalls geschützt oder derivatisiert wie oben beschrieben.

Zur Herstellung der Vorstufen (IV) (Schritt b) wird (II) entschützt und mit (III) in einer amidbildenden Reaktion gekuppelt. Die Reaktionsbedingungen und Kupplungsreagenzien wie auch die Bedingungen zur Entschätzung sind dem Fachmann wohl bekannt und in Y. Angell et al. Tetrahedron Letters, 35, 1994, 5981-4, beschrieben.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wurden O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat und Diisopropylethylamin zu einer Lösung eines β -Aminosäurederivats der allgemeinen Formel (III) in Dimethylformamid gegeben. Nachdem die Mischung ungefähr 15 Minuten lang geschüttelt worden war, wurden die entschützten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) (gegebenenfalls immobilisiert an einem Harz) ungefähr 4 Stunden lang bei mittlerer Temperatur, z. B. Raumtemperatur, mit dieser Lösung behandelt. Die Aufarbeitung wurde nach dem Fachmann bekannten Standardverfahren vorgenommen, z. B. durch Waschen des derivatisierten Harzes (IV) mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran.

Die entschützte Aminofunktion der Verbindungen (IV) kann mittels einer Vielzahl verschiedener Akzeptorsubstituenten (Schritt d), wie Carbonyl-, Aminocarbonyl-, Oxycarbonyl-, Sulfonyl-, Oxalyl-, Pyrimidyl- und Pyridyl-Derivaten, funktionalisiert werden.

Diese Darstellung der entsprechenden z. B. Amid-, Harnstoff-, Carbamat-, Sulfonsäureamid-Komponenten ist dem Fachmann bekannt und ausführlich in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben.

Die Amide können zum Beispiel gebildet werden, indem man das entsprechende Säurechlorid oder die entsprechende Säure zusammen mit einem Kupplungsreagens wie DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) oder HOBt (N-Hydroxybenzotriazol) verwendet. Harnstoffe können gebildet werden, wenn man die entsprechenden Isocyanate verwendet, Carbamate können unter Verwendung der Chlorameisensäureester gebildet werden und Sulfonsäureamide werden unter Verwendung der Sulfonsäurechloride gebildet.

Zu diesem Zweck wird die Verbindung (IV) mit einer Base, z. B. einer Lösung von Piperidin in Dimethylformamid, entschützt und ungefähr 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt und aufgearbeitet. Bei Anwendung einer Festphasensynthese wird das Harz dann mit Dimethylformamid gewaschen, und es wird mehr von der Lösung der Base in Dimethylformamid zugesetzt. Nach ungefähr 20-minütigem Schütteln wird es gewaschen, z. B. mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran.

Die entschützte Verbindung (IV) wird dann zum Beispiel mit einer Lösung einer Base, z. B. Diisopropylethylamin in Tetrahydrofuran, und einer Lösung eines Acylierungs-/Sulfonylierungs-/Carbamoylierungsreagens, z. B. einem Säurechlorid, einem Sulfonsäurechlorid oder einem Chlorameisensäureester, in Tetrahydrofuran behandelt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Die derivatisierte Verbindung (Va) wird dann nach Standardverfahren aufgearbeitet, z. B. wird, falls eine Festphasensynthese verwendet wird, das Harz mit Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die entschützte Verbindung (IV) mit einer Lösung einer Base, z. B. Diisopropylethylamin in Dimethylformamid, und einer Lösung eines Halogen-Heterocyclusreagens in Dimethylformamid behandelt. Es wird ungefähr 5-16 Stunden bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur geschüttelt. Die derivatisierte Verbindung (Vb oder Vc) wird dann gemäß der Standardvorgehensweise aufgearbeitet, z. B. im Fall einer Festphasensynthese mit Dimethylformamid gewaschen.

Trägt das Halogen-Heterocyclusreagens weitere funktionalisierbare Substituenten, z. B. Halogen, können diese Stellungen anschließend derivatisiert werden (Schritt e). So wird zum Beispiel ein Aminreagenz in Dimethylformamid zur derivatisierten Verbindung (Vb) gegeben, und die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur geschüttelt. Die derivatisierte Verbindung wird dann gemäß der Standardvorgehensweise aufgearbeitet, z. B. im Fall einer Festphasensynthese mit Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dichlormethan gewaschen.

Die erfindungsgemäßen Esterderivate können auf herkömmliche Weise, wie beispielsweise durch basische Esterseifung, in die entsprechenden freien Carbonsäuren umgewandelt werden (Schritt f).

In einer bevorzugten Ausführungsform werden die immobilisierten Verbindungen anschließend durch Behandlung mit entsprechenden Abspaltungsmitteln, zum Beispiel starken Säuren wie Trifluoressigsäure in Dichlormethan, vom Harz abgespalten.

Beispiele

In den unten aufgeführten Beispielen beziehen sich alle Mengenangaben, falls nicht anders angegeben, auf Gewichtsprozent.

Für das synthetische Verfahren werden die Verbindungen an einer Festphase immobilisiert. Ein zu diesem Zweck bevorzugtes polymeres Harz ist Wang-Polystyrolharz (Rapp-Polymere, Tübingen). Es ist dem Fachmann bekannt, daß die Verbindungen auch durch Flüssigsynthesemethoden unter Verwendung von im wesentlichen den gleichen Reagenzien dargestellt werden können. In diesem Fall wird das Wang-Polystyrolharz durch eine Schutzgruppe für Carboxylgruppen, wie ein Ester, ersetzt.

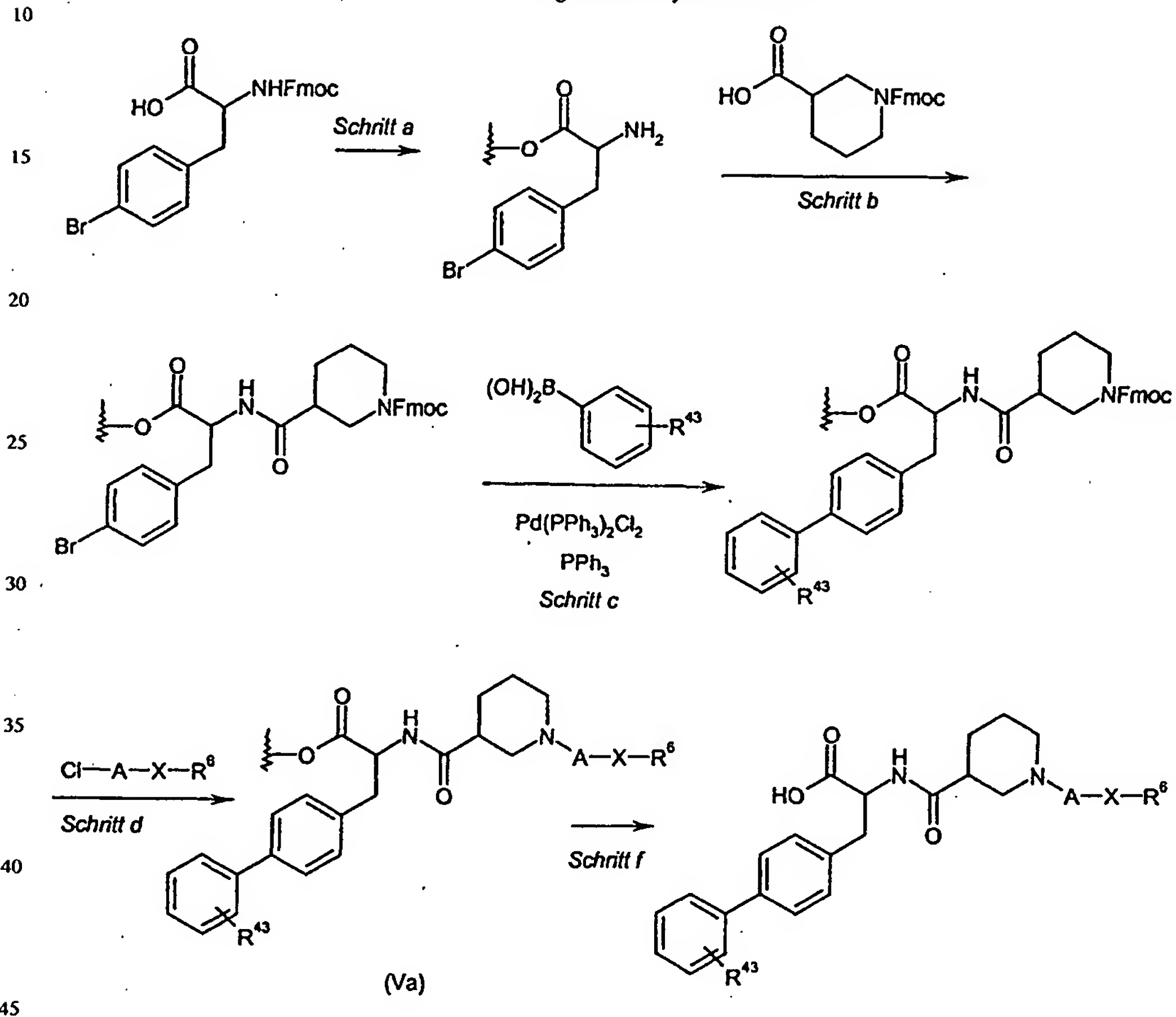
Die Retentionszeiten sind jeweils in Minuten und wurden, falls nicht anders angegeben, durch Hochleistungsflüssig-

keitschromatographie (HPLC) auf einer RP-Säule (Eurospher 100, C18, ID 4 mm) mittels UV-Absorption bei 214 nm bestimmt. Als Eluent wurde eine Acetonitril/Wasser-Mischung mit 0,1% Trifluoressigsäure mit der folgenden Methode verwendet: 0 Min. = 10% Acetonitril, 13 Min. = 80% Acetonitril, 15 Min. = 80% Acetonitril, 17 Min. = 10% Acetonitril.

Die Massenbestimmungen wurden durch Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC-MS) und, falls nicht anders angegeben, unter Verwendung der Elektronensprayionisationsmethode (ESI) ausgeführt.

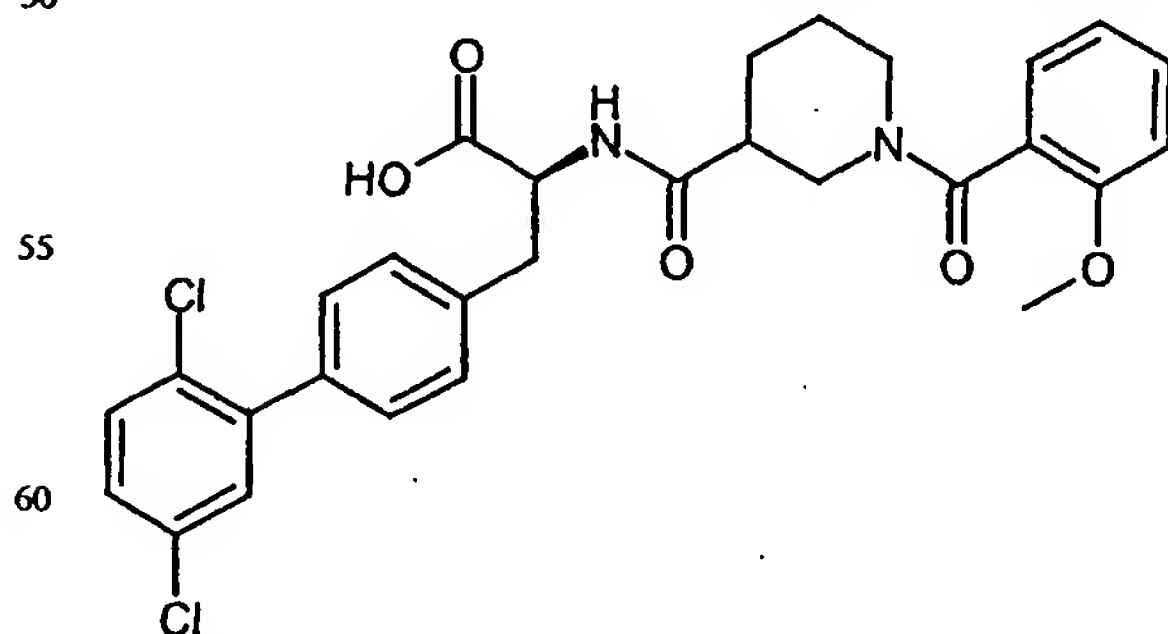
Beispiel 1

Allgemeines Syntheschema



Beispiel 1.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-((1-(2-methoxybenzoyl)-3-piperidinyl)carbonyl)amino)propionsäure



Schritt a

1,2 g Wang-Polystyrolharz (Rapp-Polymere, Tübingen; Beladung 0,96 mmol/g) werden in Dimethylformamid gequollen. Das Lösungsmittel wird abgesaugt, und eine Lösung von 957 mg (2S)-3-(4-Bromphenyl)-2-(9-fluorenylme-

thoxycarbonylamino)-propionsäure in 8 ml Dimethylformamid wird zugegeben. Nach 15minütigem Schütteln bei Raumtemperatur wird die Suspension mit 304 µl Pyridin und 478 mg 2,6-Dichlorbenzoylchlorid behandelt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Das Harz wird mit 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid behandelt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt b

Zu einer Lösung von 1,188 g (3R,S)-N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-piperidin-3-carbonsäure (Aminosäurereagens) in 7 ml Dimethylformamid werden 1,331 g O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorphosphat und 616 µl Diisopropylethylamin gegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten lang geschüttelt, und das derivatisierte Harz wird dann 4 Stunden lang bei Raumtemperatur mit dieser Lösung behandelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt c

Das derivatisierte Harz wird in 7 ml Xylol suspendiert, mit 1,414 g 2,5-Dichlorbenzolboronsäure (Boronsäurereagens) und einer Lösung von 1,571 g Natriumcarbonat in 7 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. 217 mg Bis-(triphenylphosphan)-palladium(II)-chlorid und 162 mg Triphenylphosphan werden dann zugegeben, und die Mischung wird über Nacht bei 85°C gerührt. Das Harz wird dann mit Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1, 0,25 M wäßriger Salzsäure, Wasser, Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Schritt d

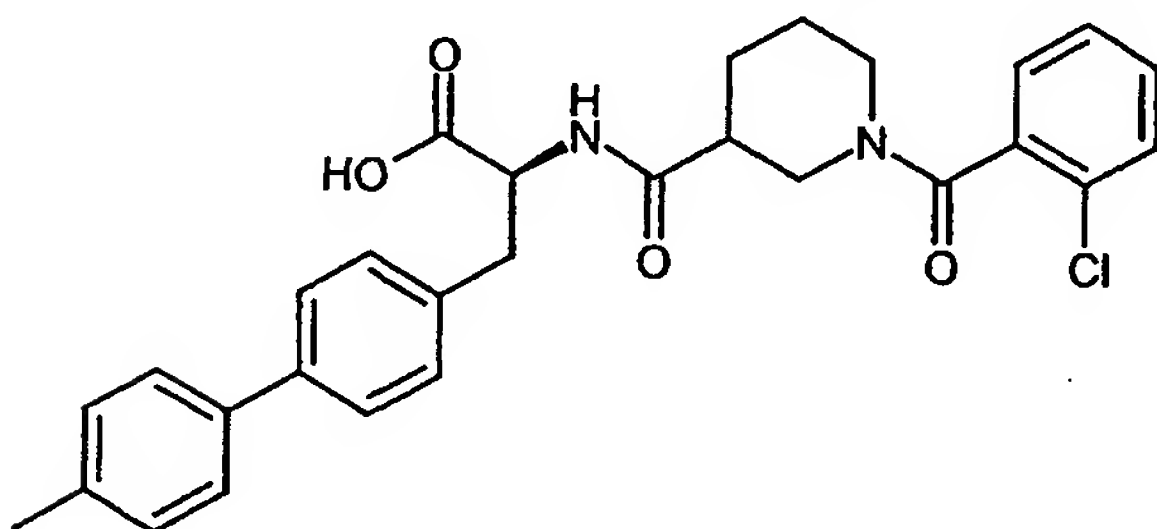
Das derivatisierte Harz wird mit 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid versetzt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann wird mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen. Das derivatisierte Harz wird mit einer Lösung von 1,6 ml Diisopropylethylamin in 12 ml Tetrahydrofuran und einer Lösung von 1,361 g 2-Methoxybenzoylchlorid (Acylierung-/Sulfonylierung-/Carbamoylierungsreagens) in 12 ml Tetrahydrofuran versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Schritt f

Um das Produkt abzuspalten, wird das derivatisierte Harz mit 10 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan 1 : 1 1 Stunde lang geschüttelt und dann abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet. Dies ergibt 98 mg der Titelverbindung.
Massenspektrometrie (ESI): 556
Retentionszeit (HPLC): 9,9 + 10,4.

Beispiel 1.2

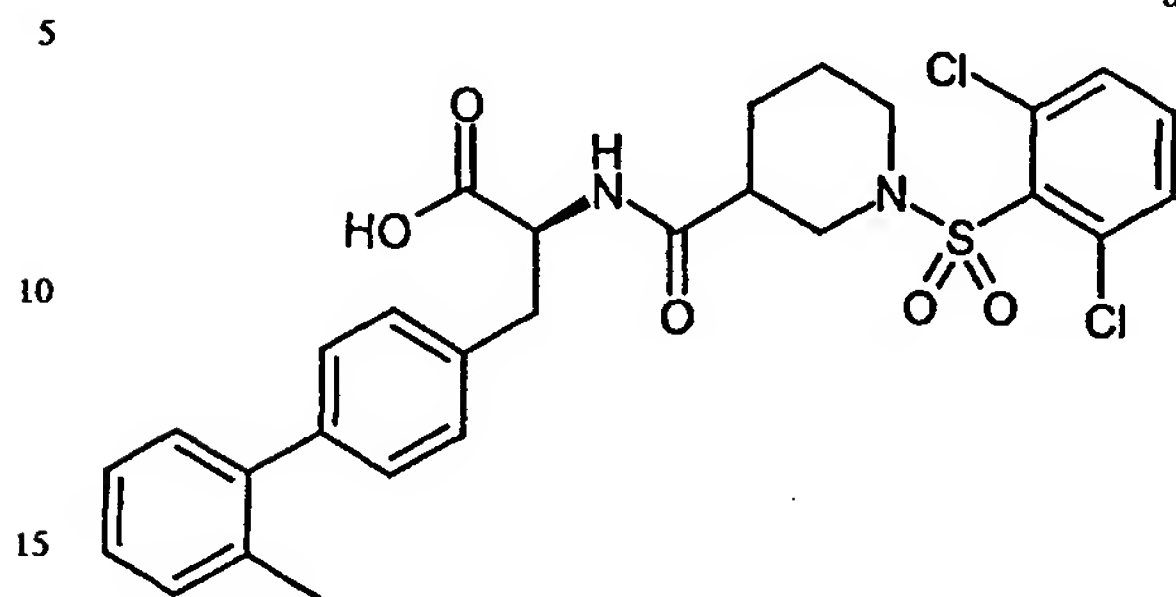
(2S)-2-([1-(2-Chlorbenzoyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure



(2S)-3-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-2-[(2-chlor-phenylcarbonyl)-(3R,S)-piperidin-3-ylcarbonylamino]-propionsäure wird gemäß der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, daß als Boronsäurereagens 4-Methyl-benzolboronsäure anstelle von 2,5-Dichlorbenzolboronsäure und als Acylierungsreagens 2-Chlorbenzoylchlorid anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird.
Massenspektrometrie (ESI): 506
Retentionszeit (HPLC): 9,8 + 10,3.

Beispiel 1.3

(2S)-2-(((1-[(2,6-Dichlorphenyl)sulfonyl]-3-piperidinyl)carbonyl)amino)-3-(2'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure



(2S)-3-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-2-[(2,6-dichlor-phenylsulfonyl)-(3R,S)-piperidin-3-yl-carbonylamino]-propionsäure wird gemäß der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, daß als Boronsäurereagens 2-Methylbenzolboronsäure anstelle von 2,5-Dichlorbenzolboronsäure und als Acylierungsreagens 2,6-Dichlorbenzolsulfonylchlorid anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird.

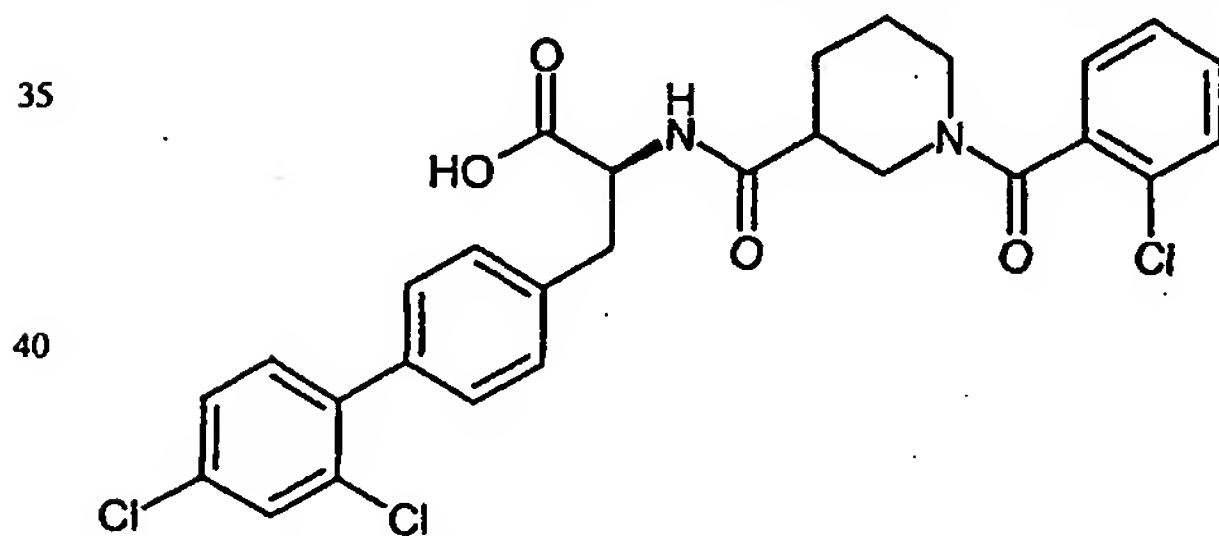
Massenspektrometrie (ESI): 576

Retentionszeit (HPLC): 11,9 + 12,2

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (Diastereomer A = H; Diastereomer B = H') δ = 7,47–7,13 (m, 11H + 11H', Aryl-H + Aryl-H'), 6,55 (d, 1H, NH), 6,32 (d, 1H', NH), 4,95 (dd, 1H, H-2), 4,89 (dd, 1H', H'-2), 3,92–3,75 (m, 2H + 2H', NC-Ha + NC-H'a + NC-Hb + NC-H'b), 3,33 (dd, 1H, H-3a), 3,30 (dd, 1H', H'-3a), 3,13 (dd, 1H, H-3b), 3,10 (m, 1H, COC-H), 3,05 (dd, 1H', H'-3b), 2,93 (m, 1H + 2H', COC-H' + NC-Hc + NC-H'c), 2,52 (m, 1H + 1H', NC-Hd + NC-H'd), 2,24 (s, 3H, Aryl-CH₃), 2,21 (s, 3H', Aryl-CH₃), 1,95–1,57 (m, 4H + 4H', 2 × CH₂ + 2 × CH₂).

Beispiel 1.4

(2S)-2-(((1-(2-Chlorbenzoyl)-3-piperidinyl)carbonyl)amino)-3-(2',4'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure



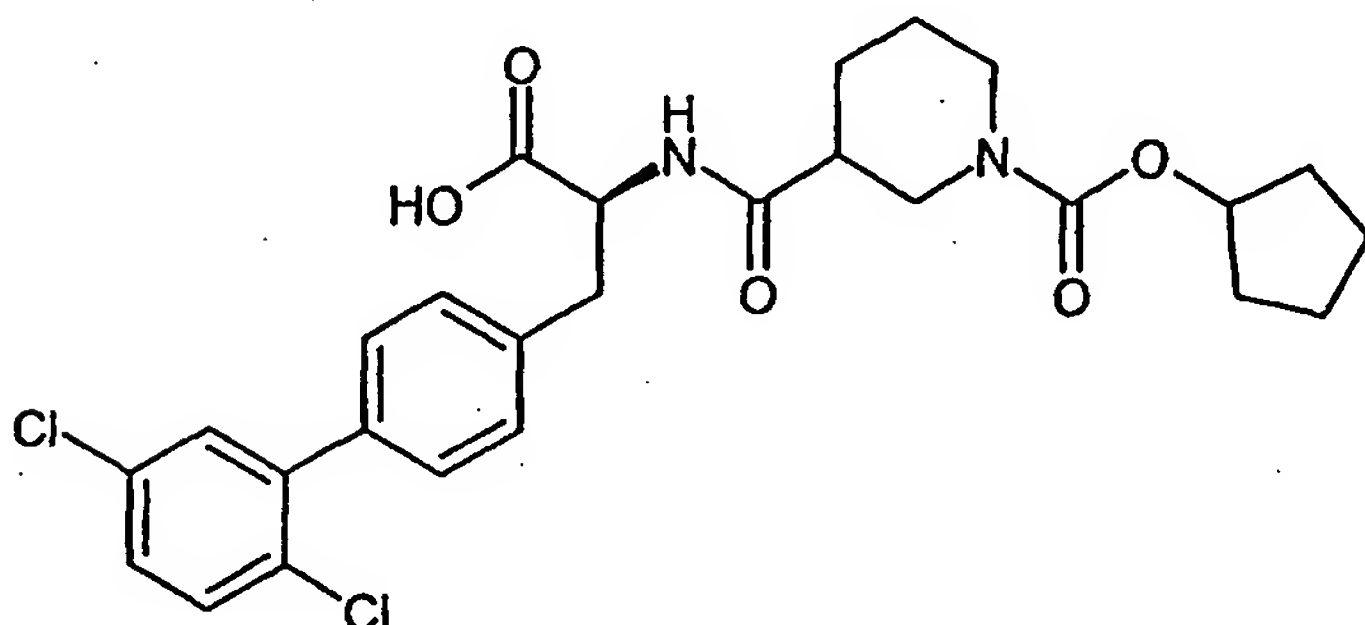
(2S)-3-(2',4'-Dichlor-biphenyl-4-yl)-2-[(2-chlor-phenylcarbonyl)-(3R,S)-piperidin-3-yl-carbonylamino]-propionsäure wird gemäß der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, daß als Boronsäurereagens 2,4-Dichlorbenzolboronsäure anstelle von 2,5-Dichlorbenzolboronsäure und als Acylierungsreagens 2-Chlorbenzoylchlorid anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird.

Massenspektrometrie (ESI): 560

Retentionszeit (HPLC): 11,6 + 12,3.

Beispiel 1.5

(2S)-2-(((1-[(Cyclopentyloxy)carbonyl]-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure



(2S)-3-(2',5'-Dichlor-biphenyl-4-yl)-2-[(cyclopentyloxycarbonyl)-(3R,S)-piperidin-3-yl-carboxylamino]-propionsäure wird gemäß der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, daß als Acylierungsreagens Chlorameisensäurecyclopentylester anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird.

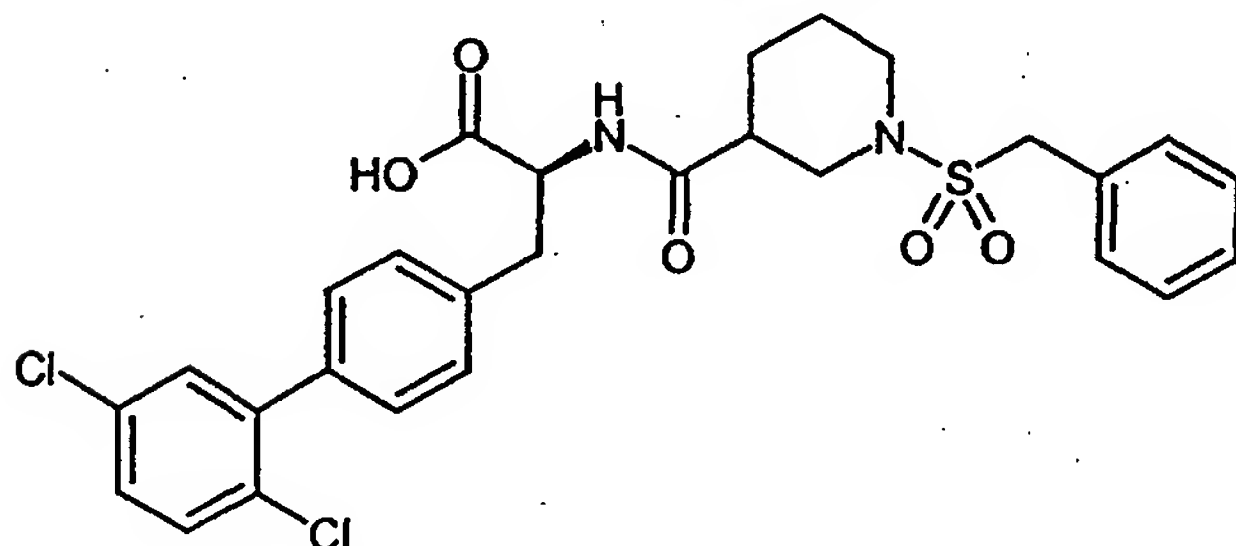
Massenspektrometrie (ESI): 534

Retentionszeit (HPLC): 11,4 + 11,8

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Diastereomer A = H, Diastereomer B = H') δ = 7,40–7,15 (m, 7H + 7H', Aryl-H + Aryl-H'), 5,10 (m, 1H + 1H', O-CH + O-CH'), 4,91 (dd, 1H, H-2), 4,86 (dd, 1H', H'-2), 4,08 (m, 1H + 1H', NCHa + NCH'a), 3,96 (m, 1H + 1H', NCHb + NCH'b), 3,34 (dd, 1H, H-3a), 3,26 (dd, 1H', H'-3a), 3,13 (dd, 1H, H-3b), 3,08 (m, 1H', H'-3b), 2,73 (m, 2H + 2H', NCHc + NCHd + NCH'e + NCH'f), 2,45 (m, 1H, COCH), 2,33 (m, 1H', COCH'), 1,91–1,55 (m, 12H + 12H', 6 × CH₂ + 6 × CH'₂).

Beispiel 1.6

(2S)-2-(((1-(Benzylsulfonyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure



(2S)-3-(2',5'-Dichlor-biphenyl-4-yl)-2-[(benzylsulfonyl)-(3R,S)-piperidin-3-yl-carboxylamino]-propionsäure wird gemäß der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, daß als Acylierungsreagens Benzylsulfonylchlorid anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird.

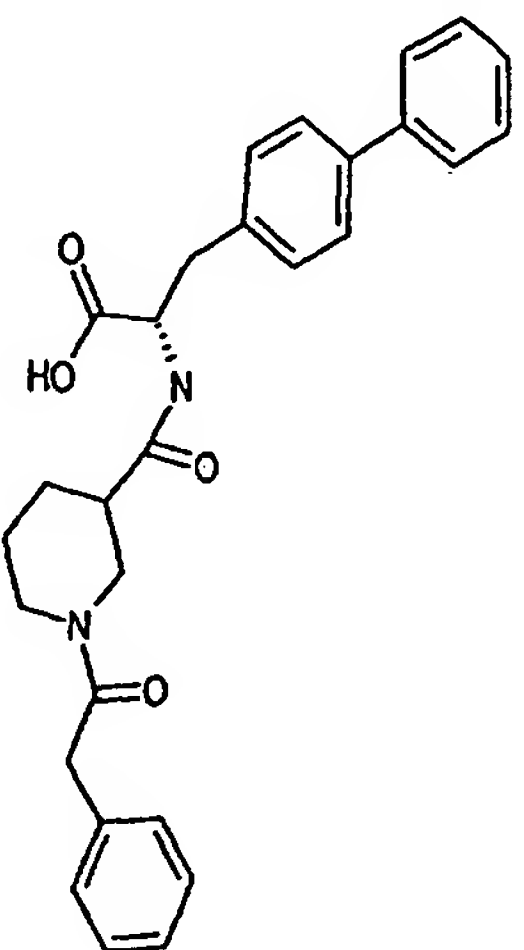
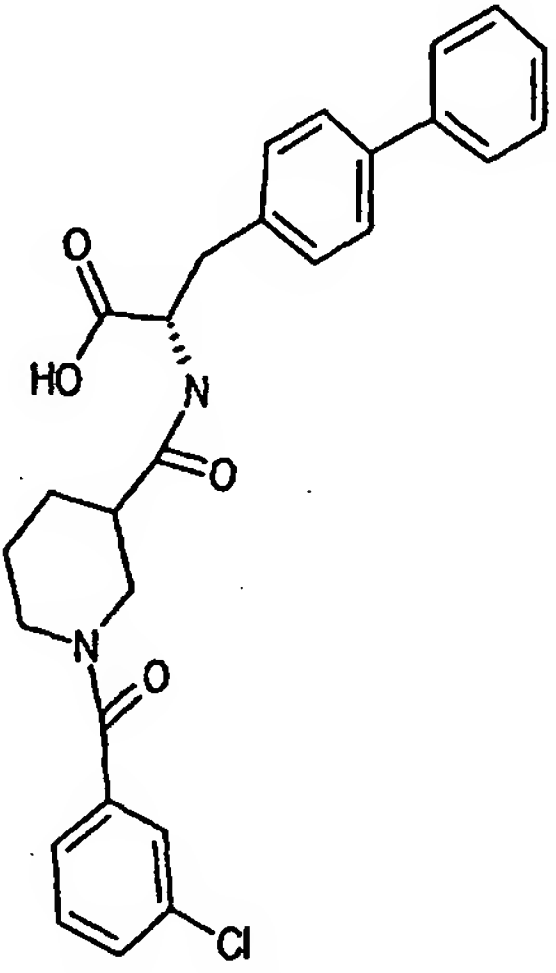
Massenspektrometrie (ESI): 576

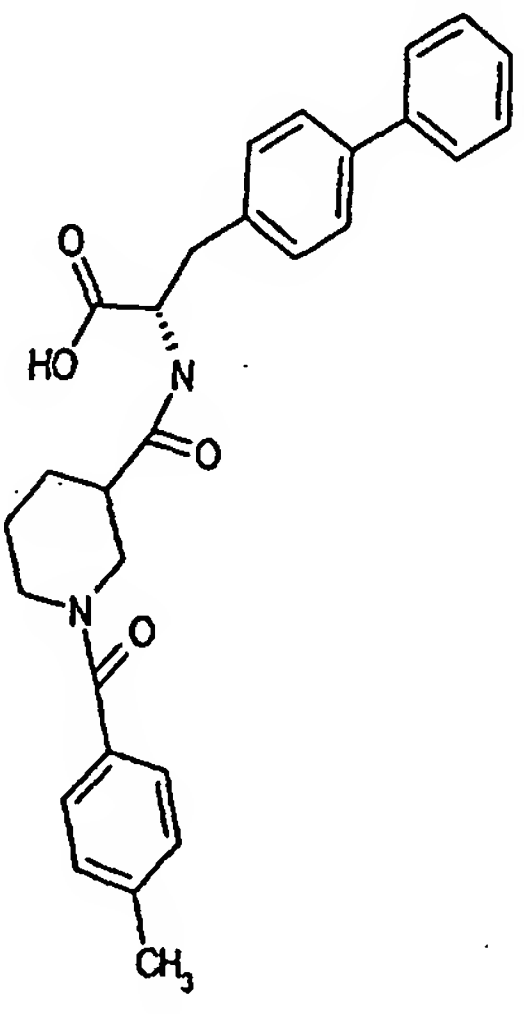
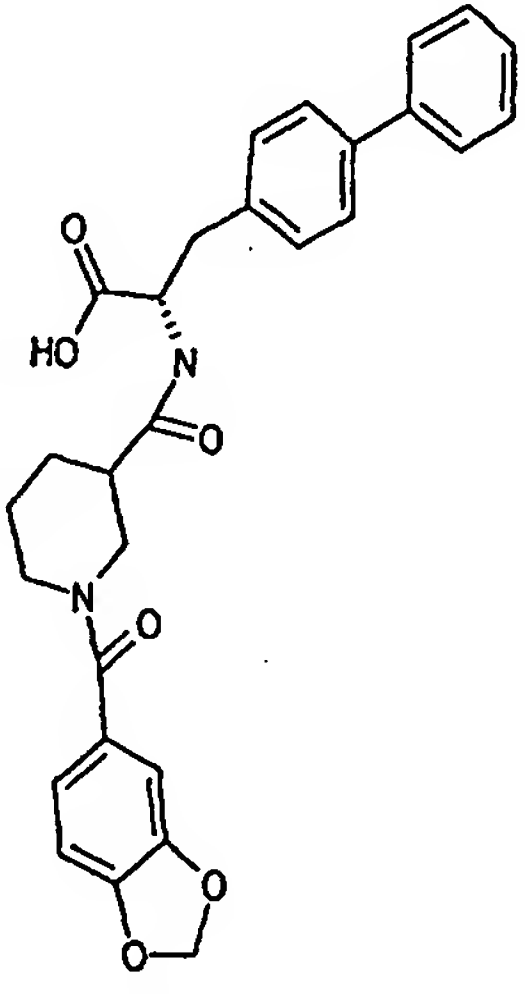
Retentionszeit (HPLC): 9,2 + 9,6.

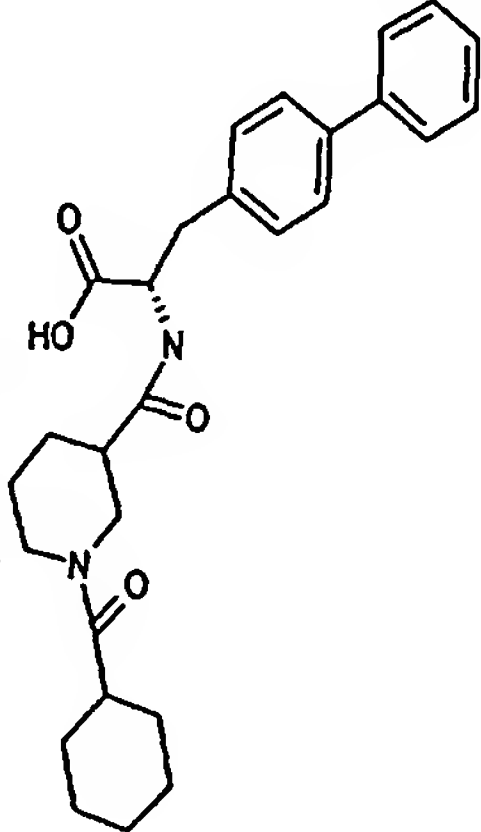
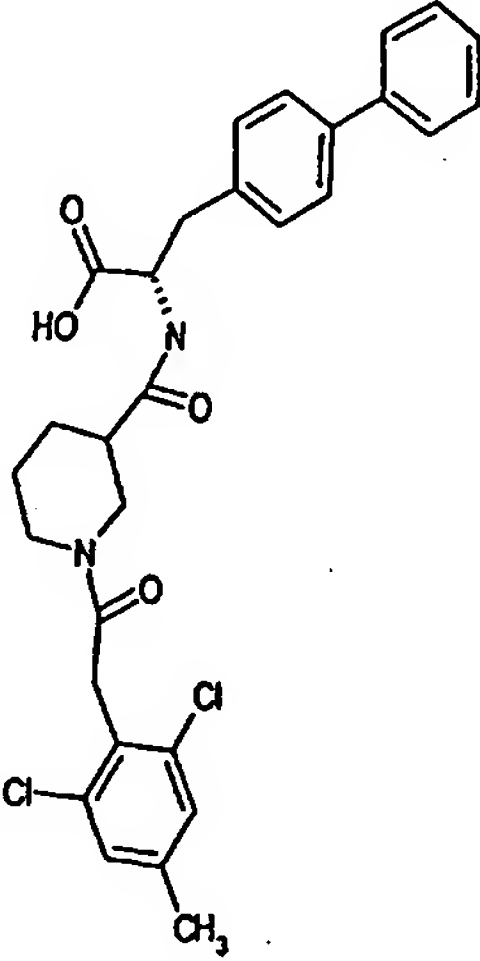
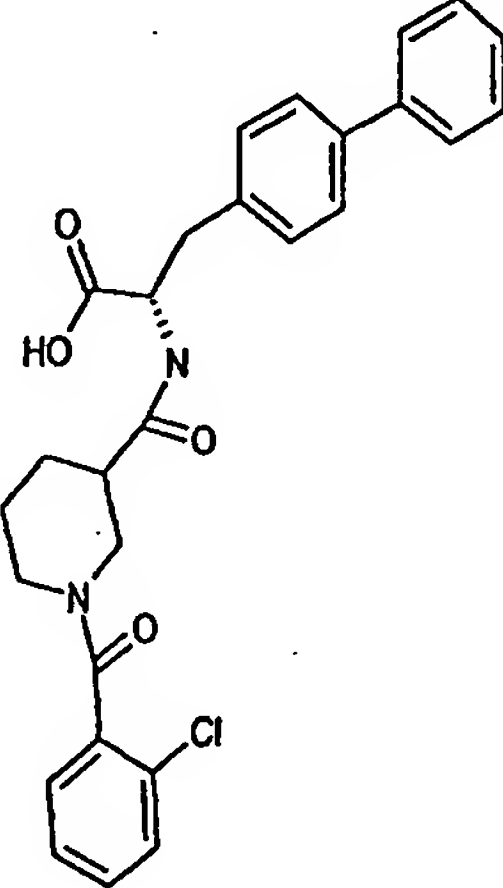
Gemäß der Vorschrift von Beispiel 1.1 wurden die folgenden in Tabelle 1 gezeigten Verbindungen dargestellt, mit der Ausnahme, daß gegebenenfalls andere Boronsäuren als 2,5-Dichlorbenzoboronsäure als Boronsäurereagens verwendet wurden und gegebenenfalls andere Säurechloride als 2-Methoxybenzoylchlorid als Acylierungsreagens verwendet wurden.

Gemäß der Vorschrift von Beispiel 1.1 wurden die folgenden in Tabelle 2 gezeigten Verbindungen dargestellt, mit der Ausnahme, daß gegebenenfalls andere Boronsäuren als 2,5-Dichlorbenzoboronsäure als Boronsäurereagens verwendet wurden und gegebenenfalls andere Sulfonsäurechloride als 2-Methoxybenzoylchlorid als Sulfonylierungsreagens verwendet wurden.

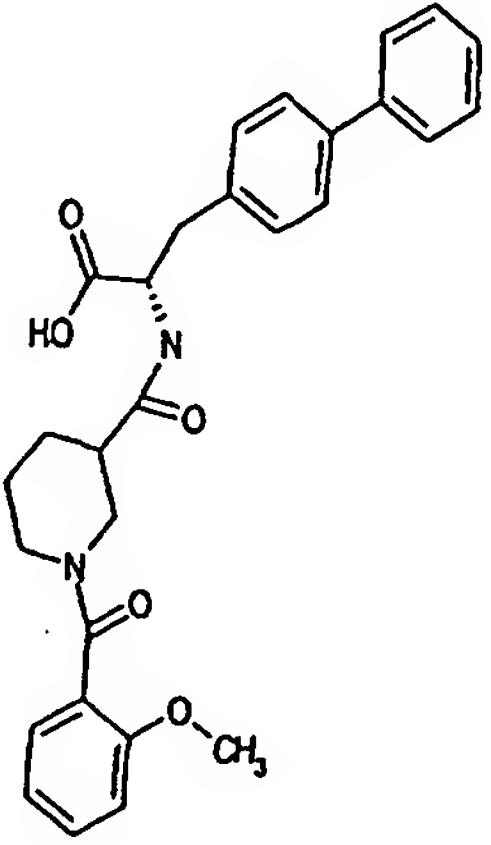
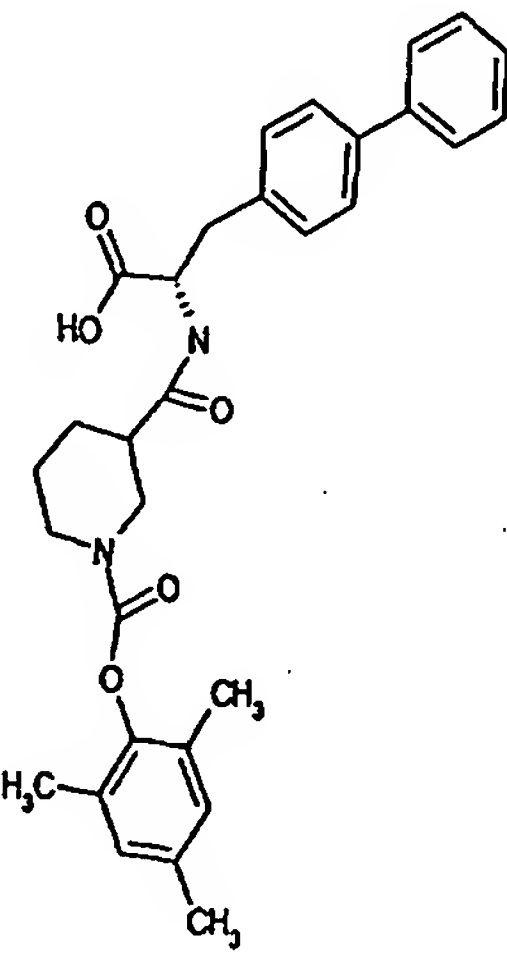
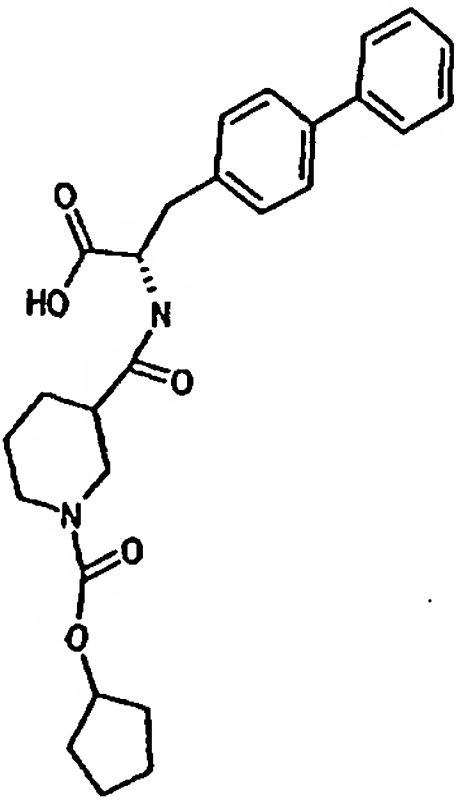
Tabelle 1

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
 <chem>O=C(O)[C@H](Cc1ccc(cc1)-c2ccccc2)N(=O)C3CCN(C(=O)Cc4ccccc4)CC3</chem>	470,57	471	10,2 + 10,5	1.7
 <chem>O=C(O)[C@H](Cc1ccc(cc1)-c2ccccc2)N(=O)C3CCN(C(=O)c4cc(Cl)ccc4)CC3</chem>	490,98	491	10,5 + 10,9	1.8

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCCC2C(=O)N[C@@H](Cc3ccc(cc3)-c4ccccc4)C(=O)O</chem>	470,57	470	10,3 + 10,7	1.9
 <chem>c1ccc2c(c1)OCO2C(=O)N3CCCCC3C(=O)N[C@@H](Cc4ccc(cc4)-c5ccccc5)C(=O)O</chem>	500,55	501	9,5 + 10,1	1.10

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		462,59	463	10,9 + 11,1	1.11
10					
15					
20					
25		553,48	554	11,9 + 12,2	1.12
30					
35					
40					
45		490,98	491	10,1 + 10,6	1.13
50					
55					
60					

65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	486,57	487	9,6 + 10,1	1.14
	514,62	515	12,3 + 12,7	1.15
	464,56	465	11,3 + 11,6	1.16

5

10

15

20

25

30

35

40

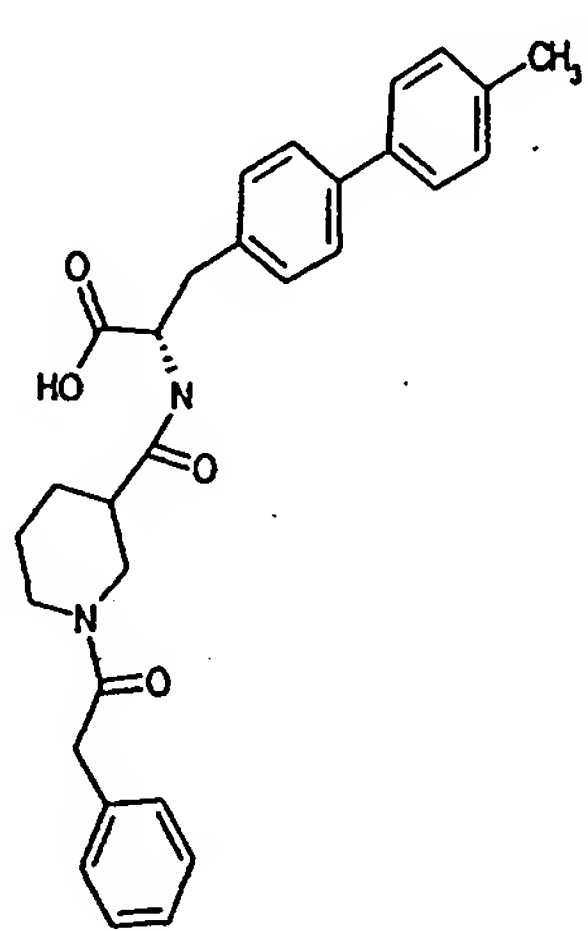
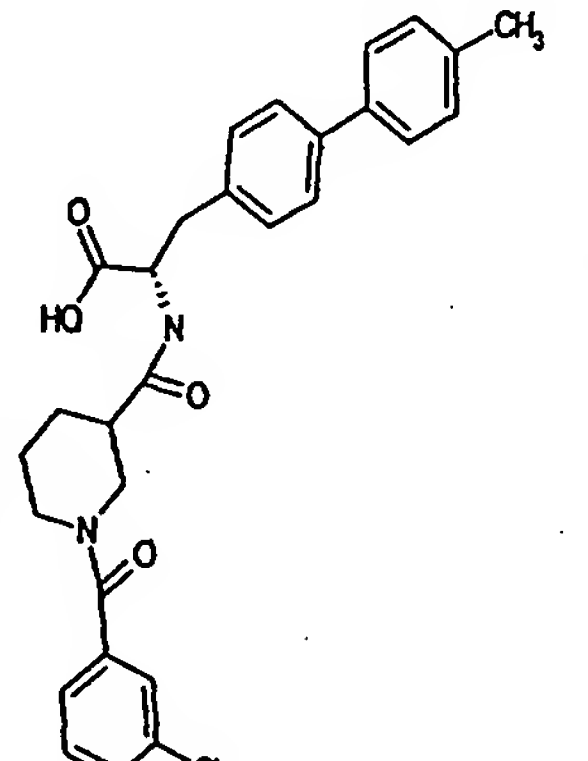
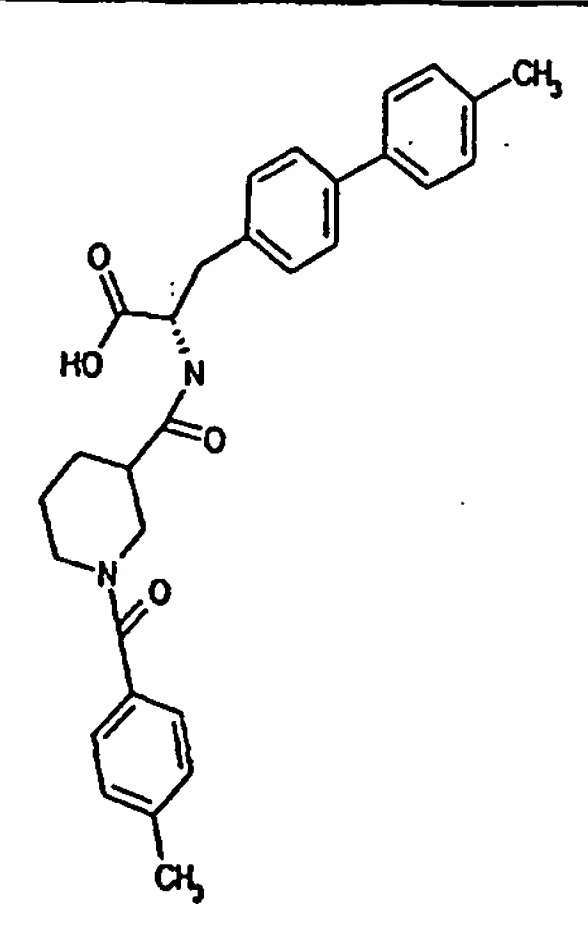
45

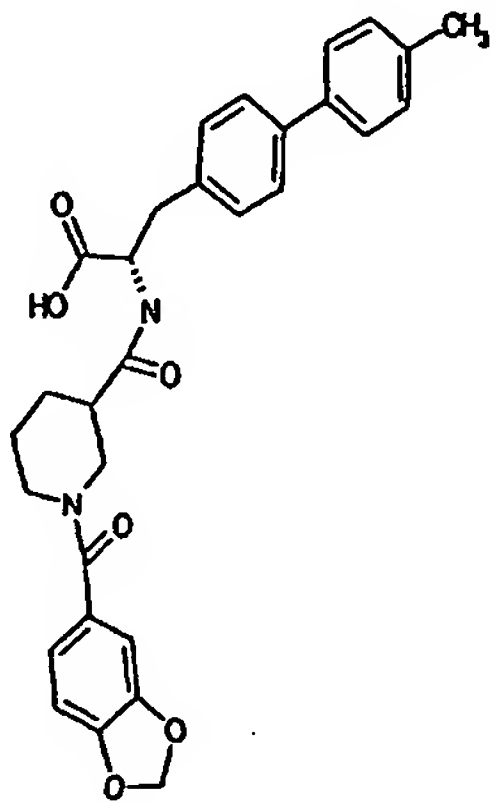
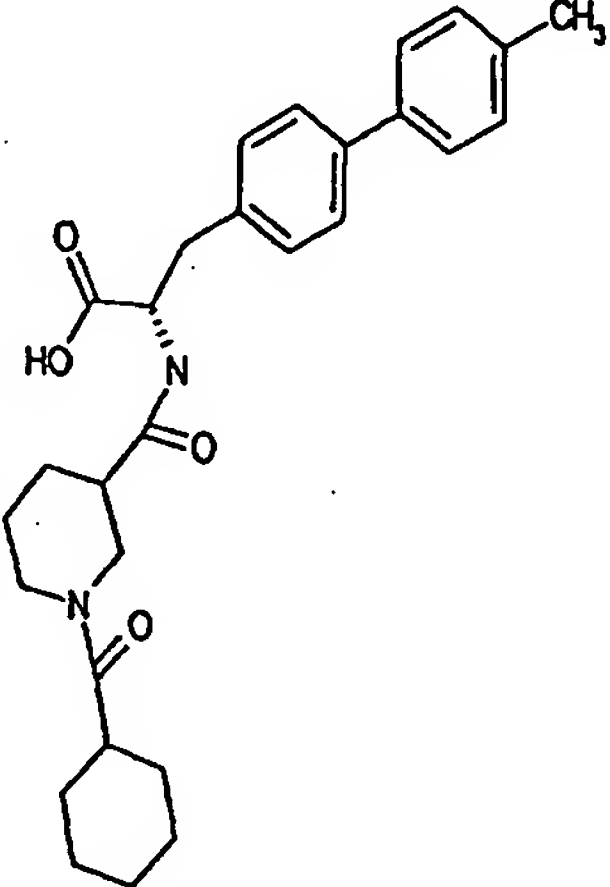
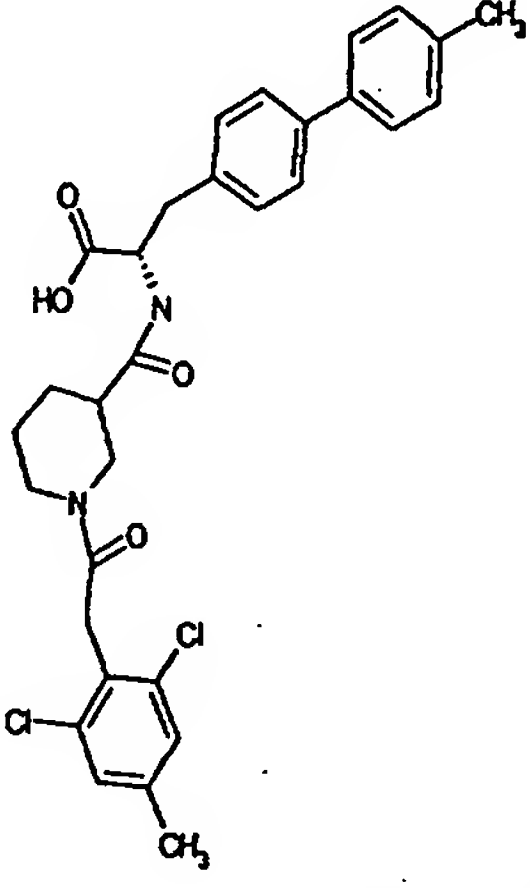
50

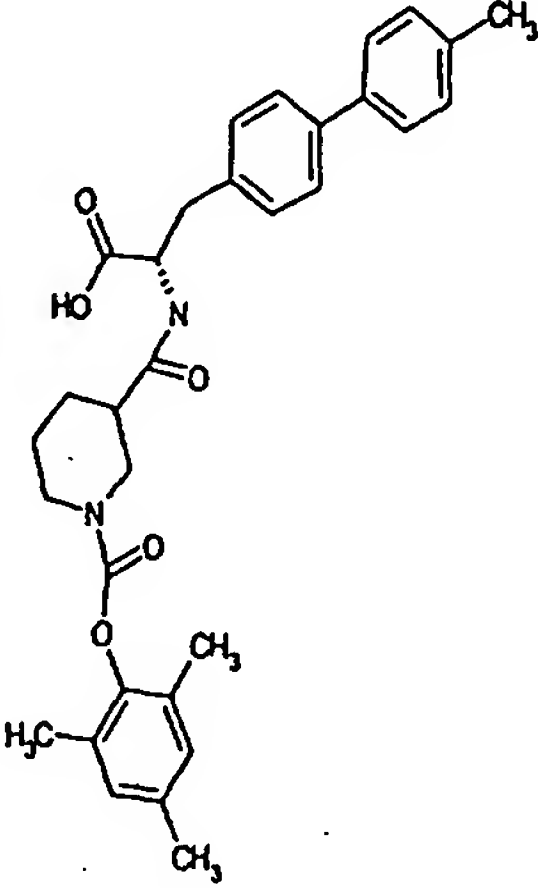
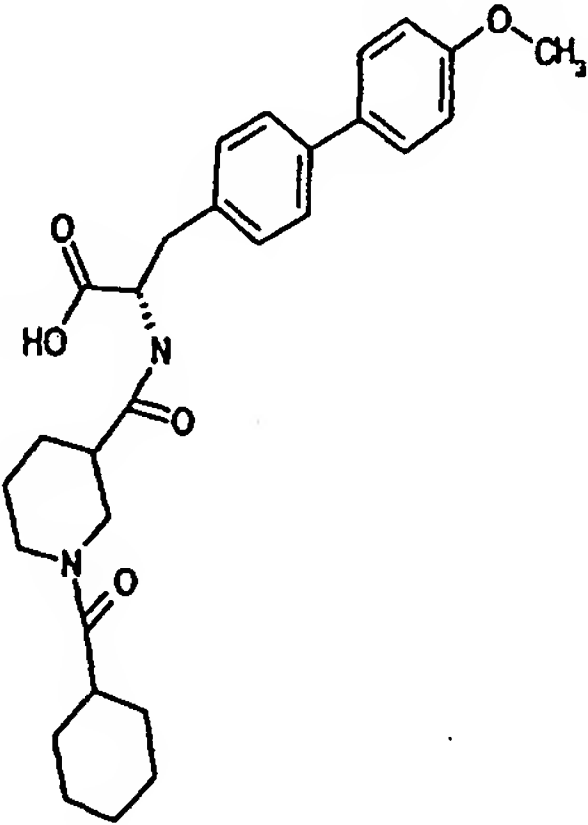
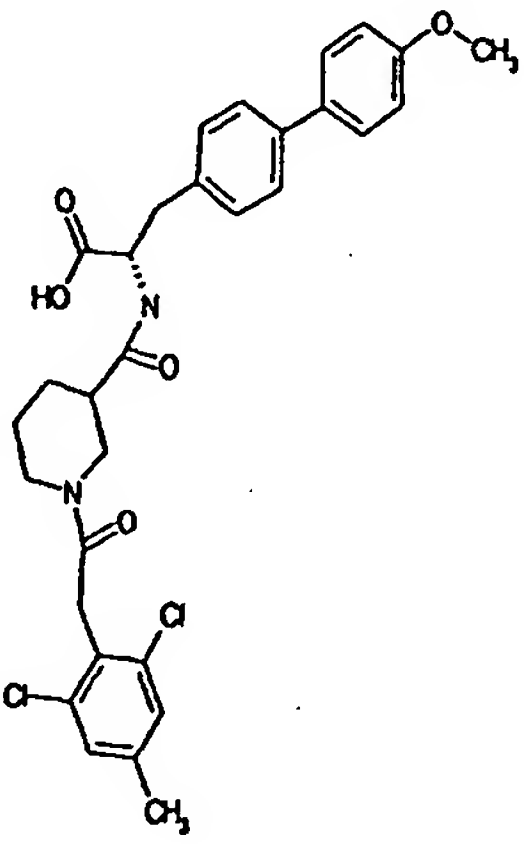
55

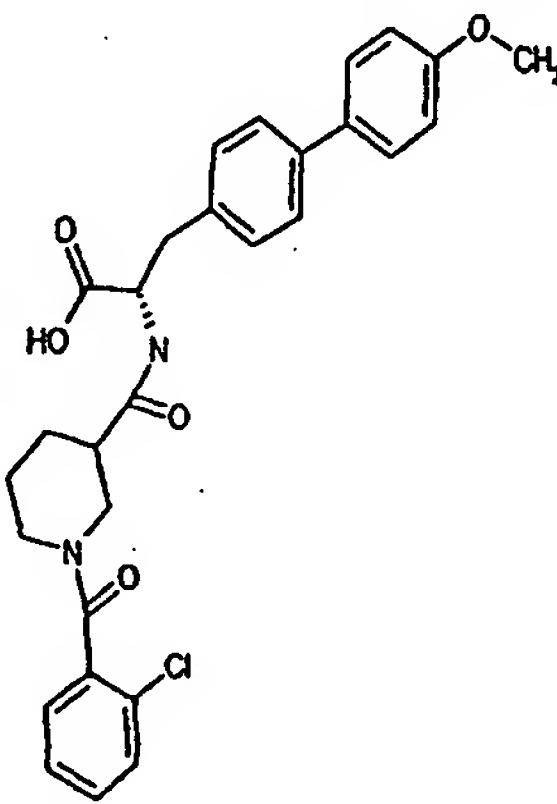
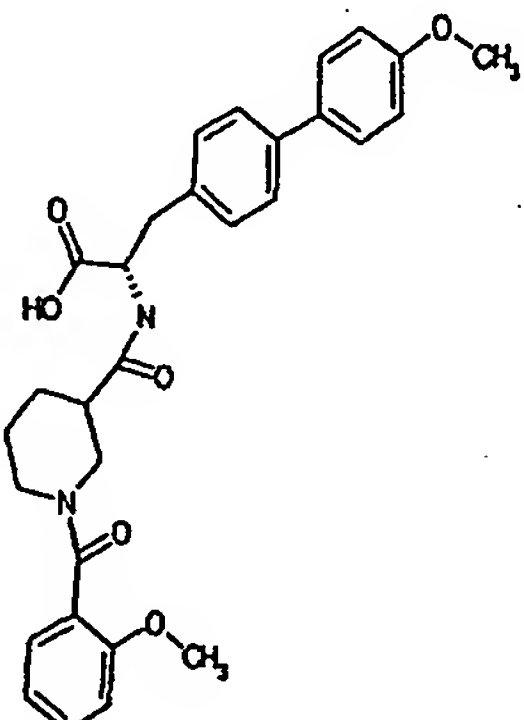
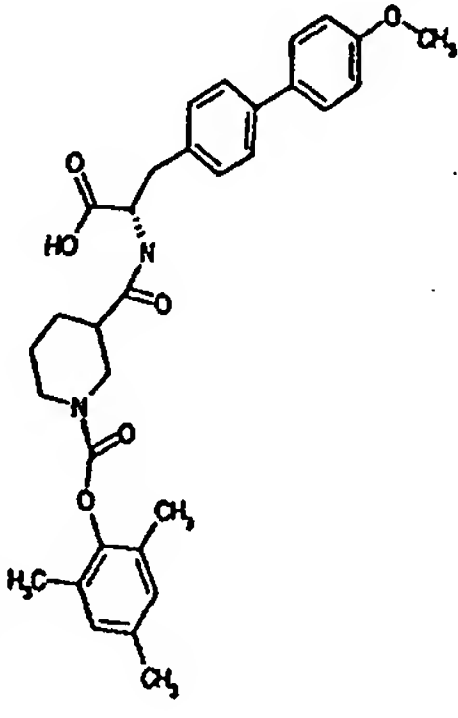
60

65

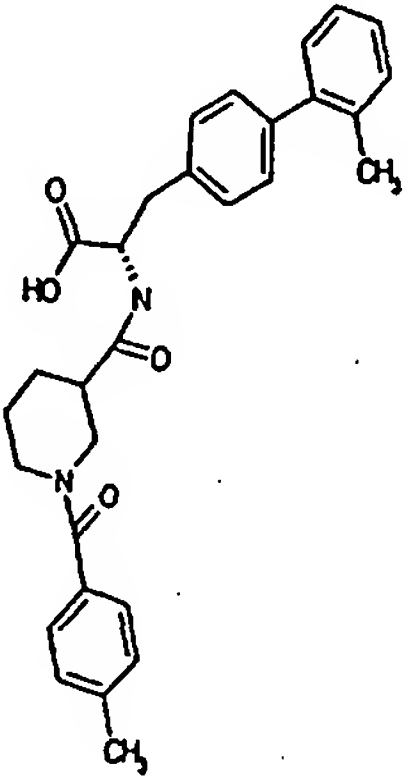
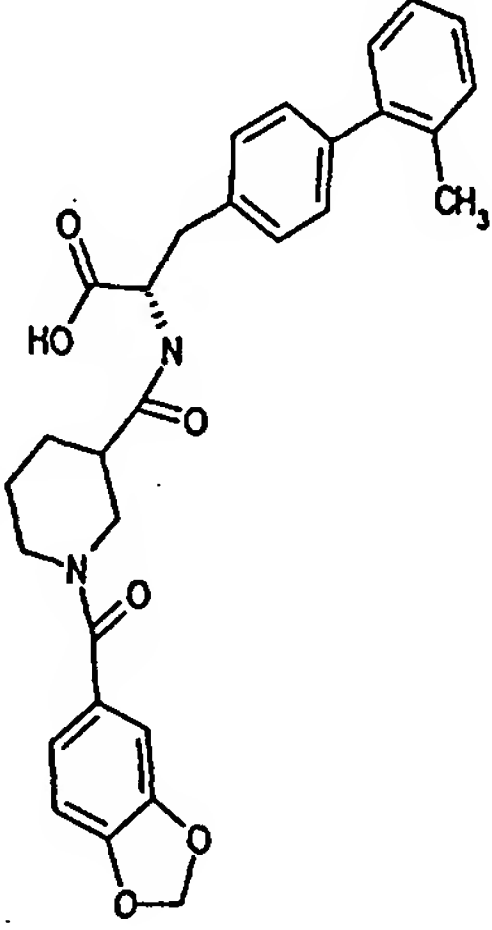
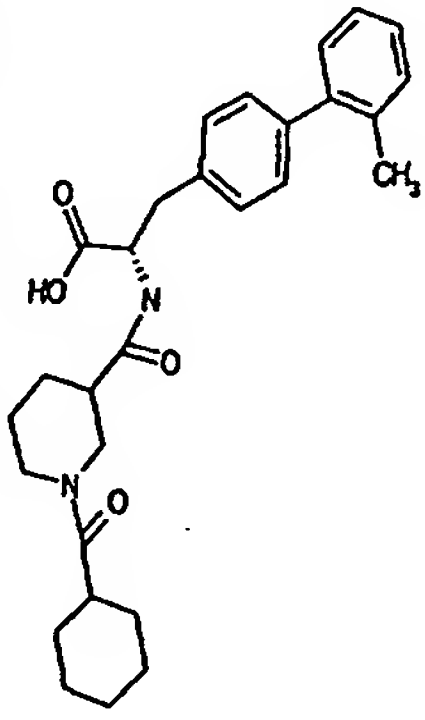
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
 A chemical structure showing a p-tolyl group (4-methylphenyl) attached to a chiral center. The chiral center is also bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) and a nitrogen atom. The nitrogen atom is part of a piperidine ring, which is further substituted with a benzoyl group (C(=O)-CH2-Ph).	484,59	485	10,9 + 11,2	1.17
 A chemical structure showing a 3-chlorophenyl group attached to a chiral center. The chiral center is also bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) and a nitrogen atom. The nitrogen atom is part of a piperidine ring, which is further substituted with a benzoyl group (C(=O)-CH2-Ph).	505,01	506	11,3 + 11,7	1.18
 A chemical structure showing a p-tolyl group (4-methylphenyl) attached to a chiral center. The chiral center is also bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) and a nitrogen atom. The nitrogen atom is part of a piperidine ring, which is further substituted with a benzoyl group (C(=O)-CH2-Ph).	484,59	485	10,9 + 11,5	1.19

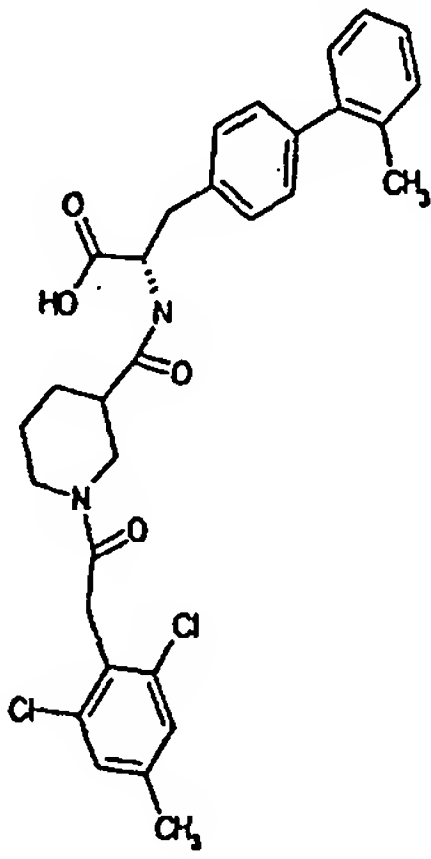
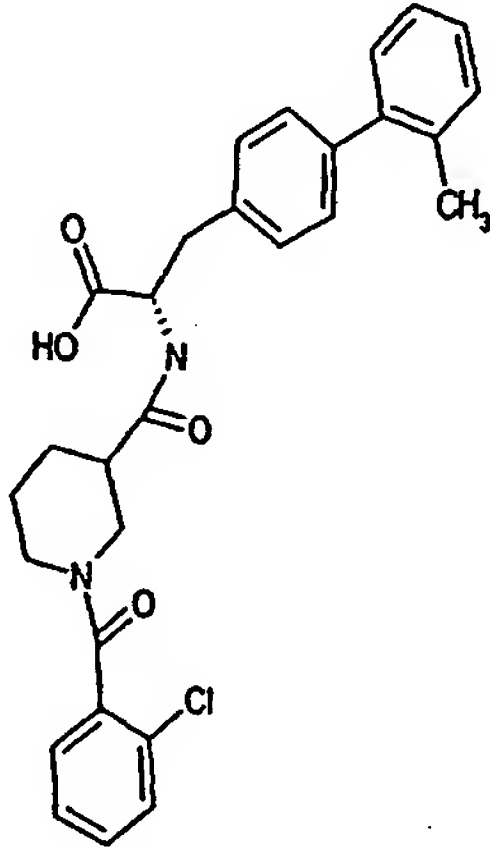
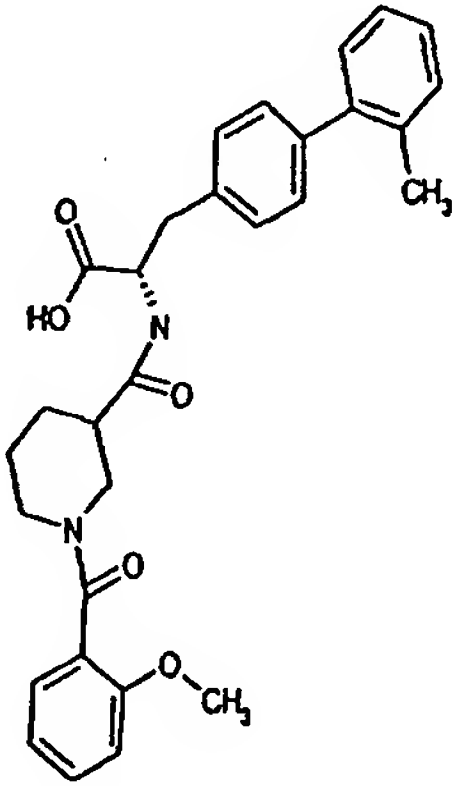
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	514,58	515	10,3 + 10,8	1.20
	476,61	477	11,7 + 11,9	1.21
	567,51	568	12,5 + 12,8	1.22

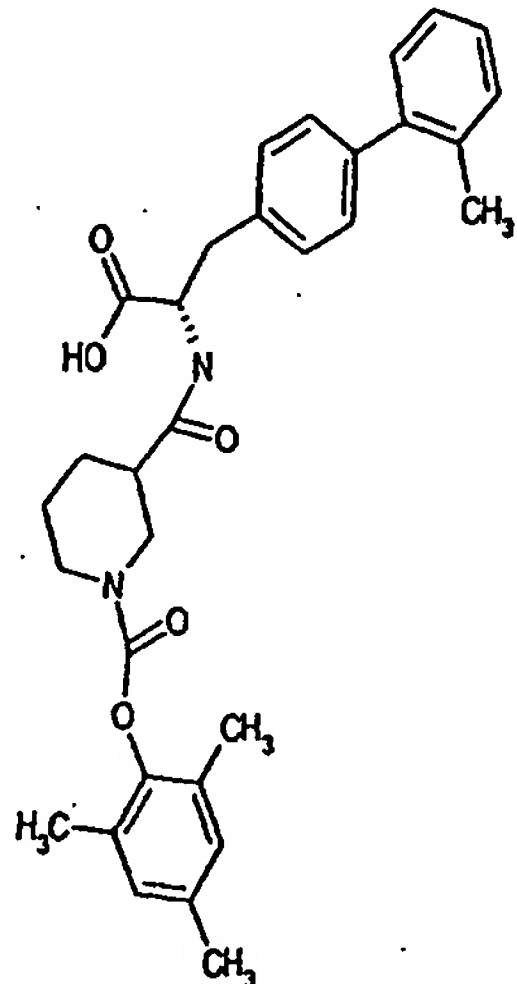
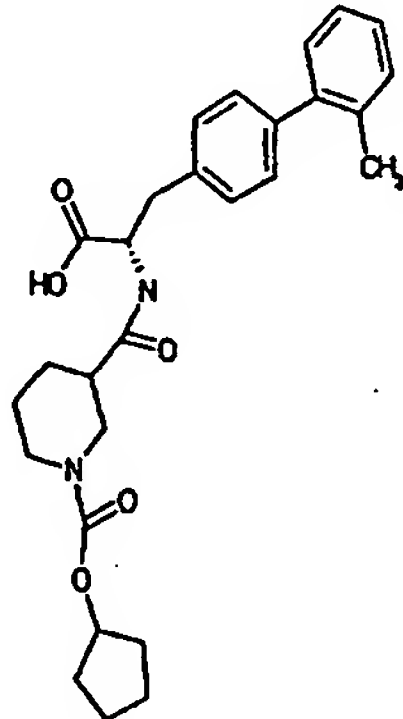
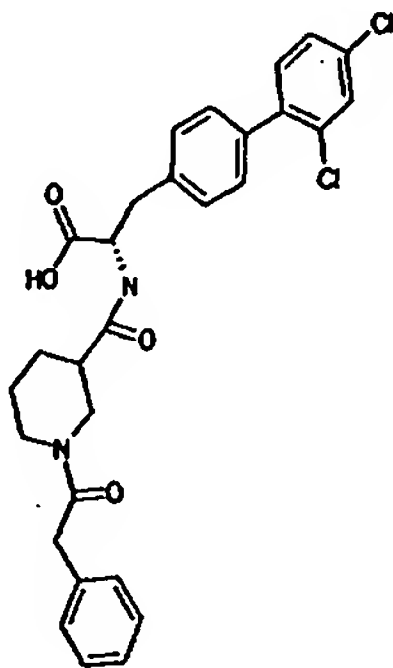
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
 The structure shows a p-tolyl group (4-methylphenyl) connected via a methylene bridge to a chiral center. This chiral center is also bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) and a nitrogen atom. The nitrogen is part of a piperidine ring, which is further substituted with a carbonyl group and an ester linkage to a 3,4,5-trimethylphenyl group.	528,65	529	13,0 + 13,3	1.23
 The structure shows a 4-methoxyphenyl group (4-methoxyphenyl) connected via a methylene bridge to a chiral center. This chiral center is also bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) and a nitrogen atom. The nitrogen is part of a piperidine ring, which is further substituted with a carbonyl group and an ester linkage to a cyclohexyl group.	492,61	493	10,7 + 11,0	1.24
 The structure shows a 4-methoxyphenyl group connected via a methylene bridge to a chiral center. This chiral center is also bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) and a nitrogen atom. The nitrogen is part of a piperidine ring, which is further substituted with a carbonyl group and an ester linkage to a 2,6-dichloro-4-methylphenyl group.	583,51	584	11,6 + 12,0	1.25

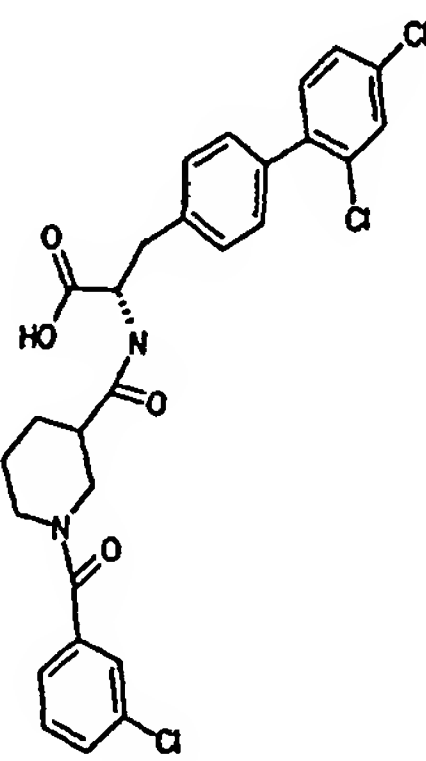
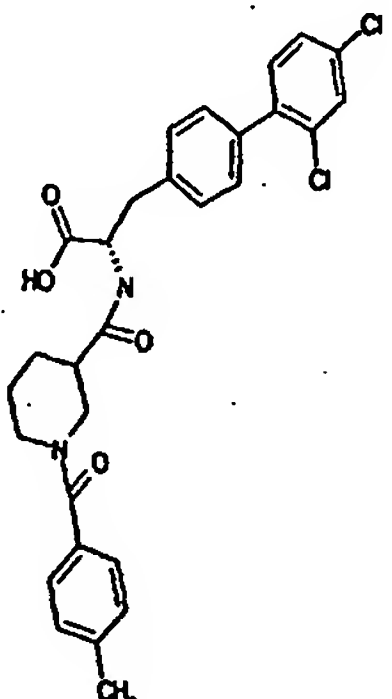
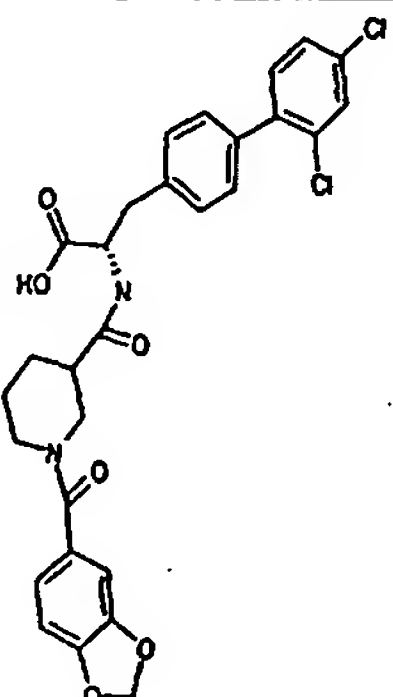
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	521,01	522	10,0 + 10,5	1.26
	516,59	517	9,5 + 10,0	1.27
	544,64	545	12,1 + 12,5	1.28

60
65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	484,59	485	10,8 + 11,3	1.32
	514,58	515	10,0 + 10,3	1.33
	476,61	477	11,4 + 11,6	1.34

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		567,51	568	12,4 + 12,6	1.35
10					
15					
20					
25		505,01	506	10,6 + 11,1	1.36
30					
35					
40					
45		500,59	501	10,1 + 10,7	1.37
50					
55					
60					

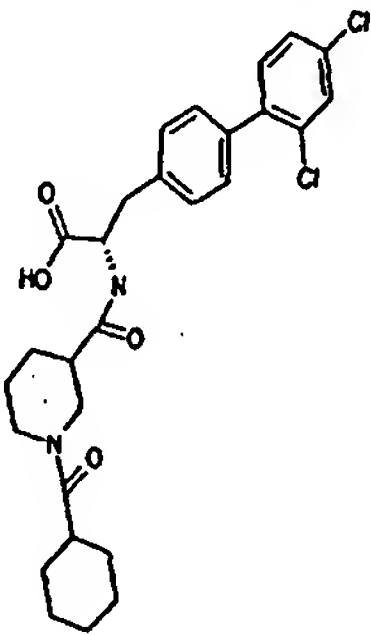
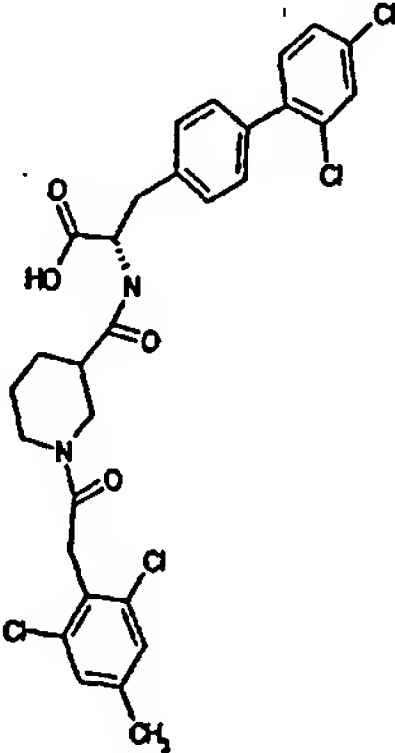
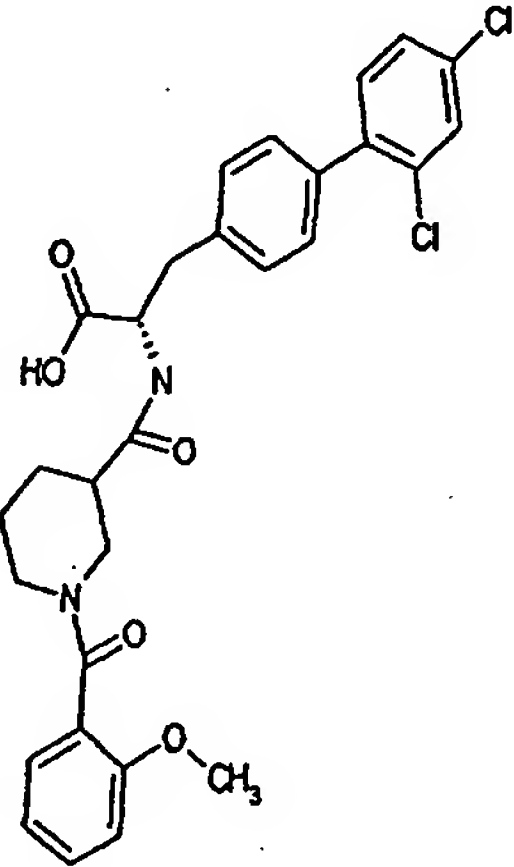
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	528,65	529	12,8 + 13,1	1.38
	478,59	479	11,8 + 12,1	1.39
	539,46	540	11,8 + 12,1	1.40

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		559,87	560	12,1 + 12,5	1.41
10					
15					
20					
25		539,46	540	11,9 + 12,4	1.42
30					
35					
40					
45		569,44	570	11,0 + 11,7	1.43
50					

55

60

65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	531,48	532	12,6 + 12,8	1.44
	622,37	623	13,3 + 13,6	1.45
	555,46	556	11,2 + 11,8	1.46

5

10

15

20

25

30

35

40

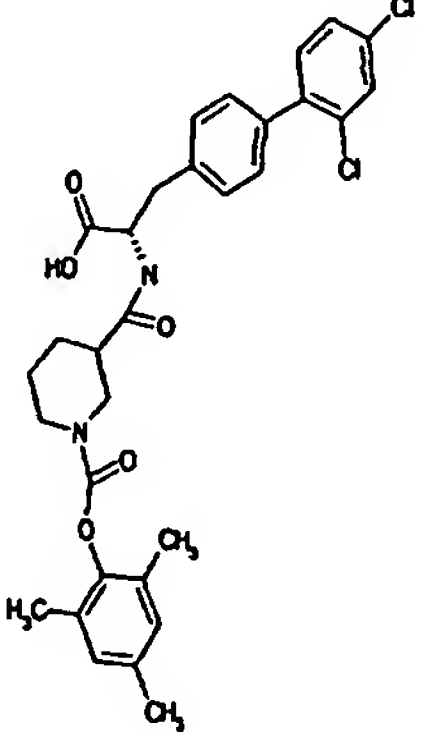
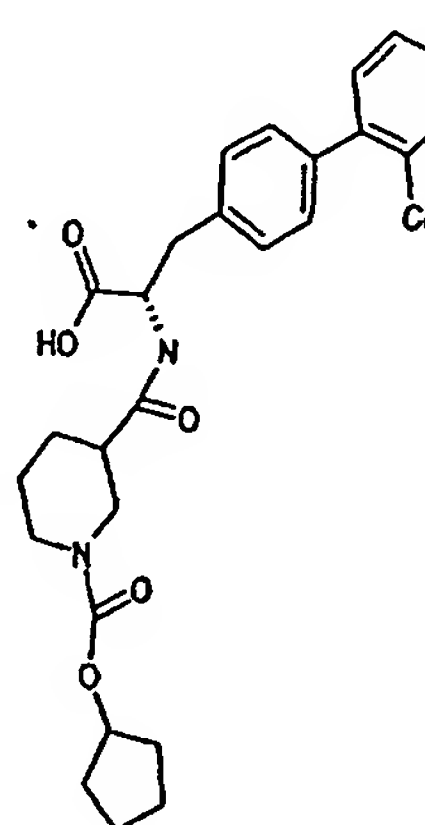
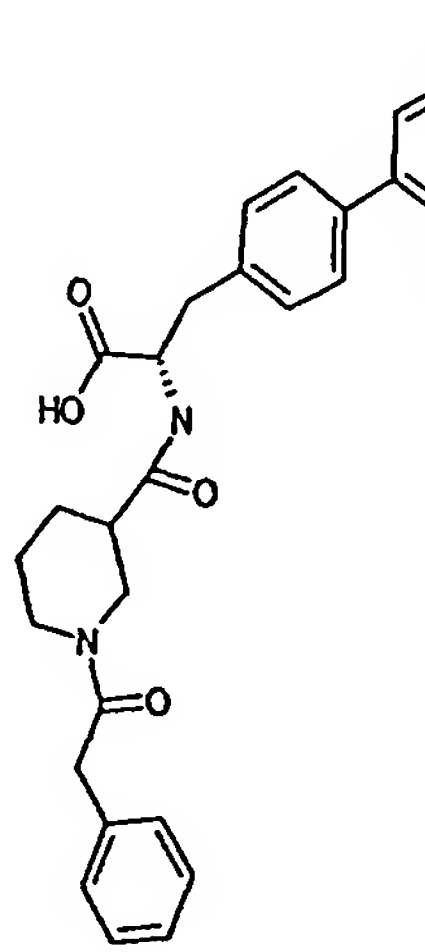
45

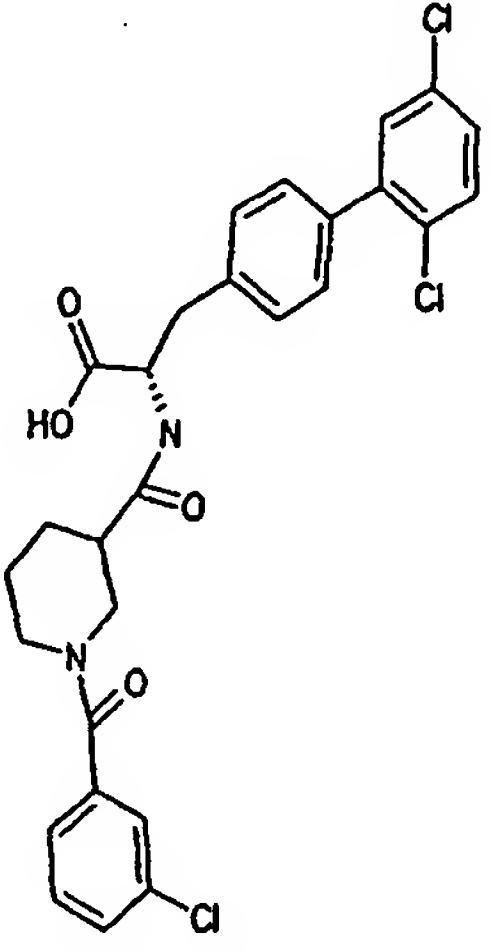
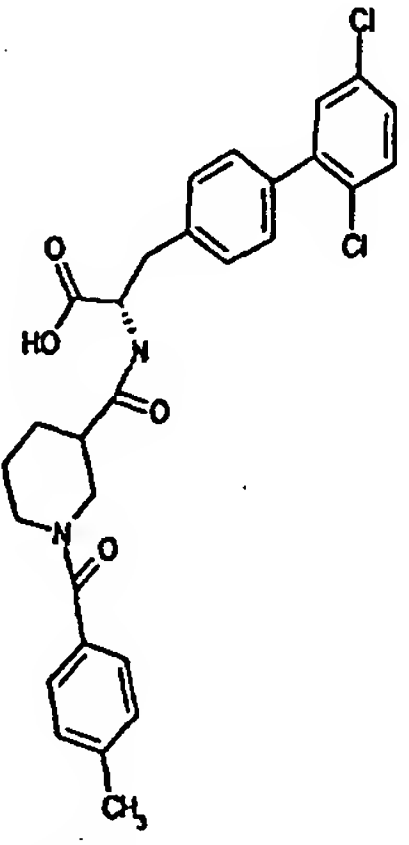
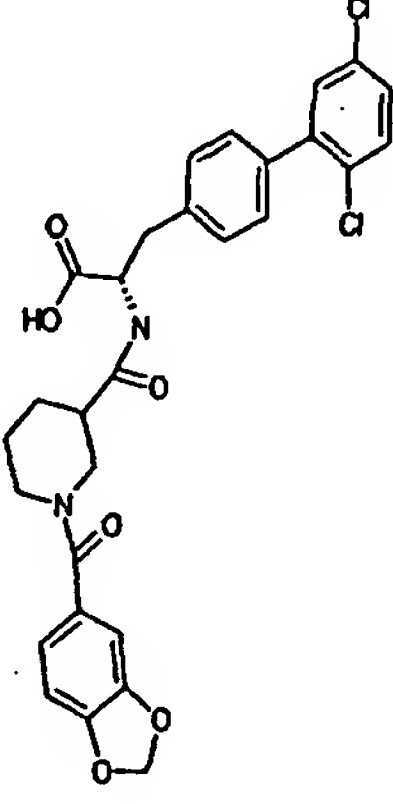
50

55

60

65

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		583,51	584	13,7 + 14,1	1.47
10					
15					
20		533,45	534	13,0 + 13,2	1.48
25					
30					
35		539,46	540	11,5 + 11,8	1.49
40					
45					
50					
55					
60					

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	559,87	560	11,8 + 12,2	1.50
	539,46	540	11,6 + 12,1	1.51
	569,44	570	10,7 + 11,4	1.52

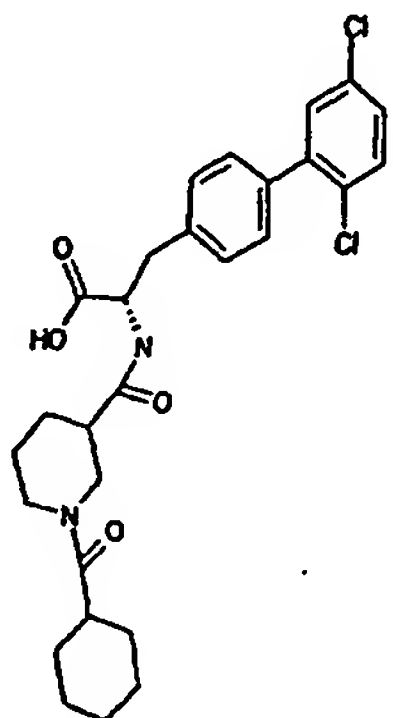
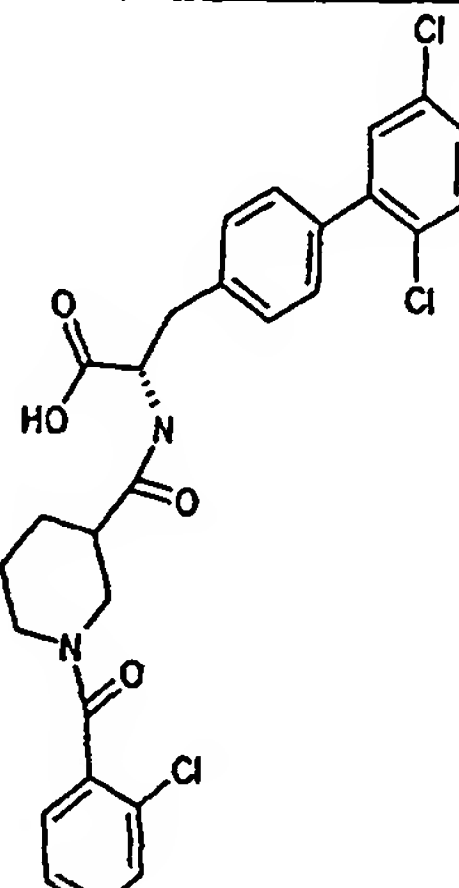
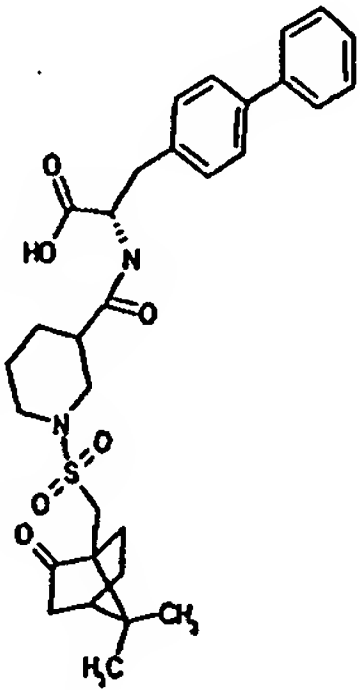
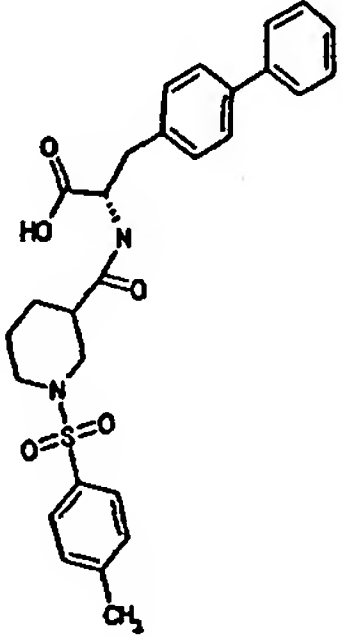
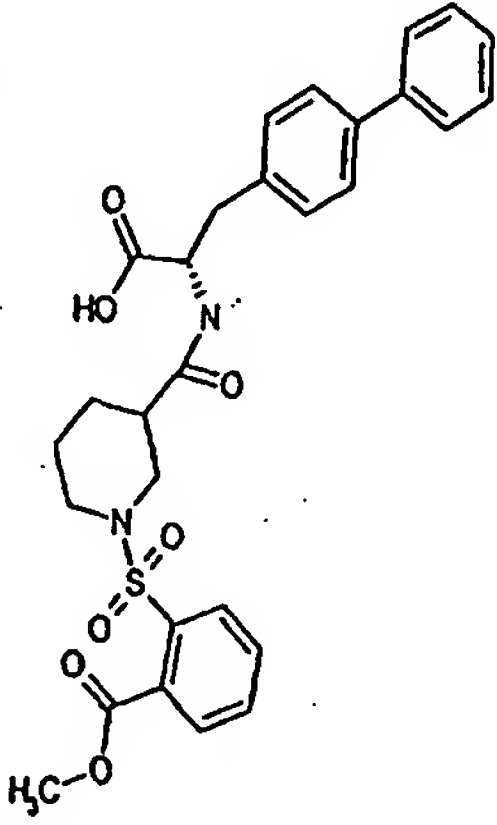
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	531,48	532	12,3 + 12,5	1.53
	559,87	560	11,4 + 12,0	1.54

Tabelle 2

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	566,72	567	11,1 + 11,3	1.55
	506,62	507	11,2 + 11,5	1.56
	550,63	551	10,5 + 10,8	1.57

5

10

15

20

25

30

35

40

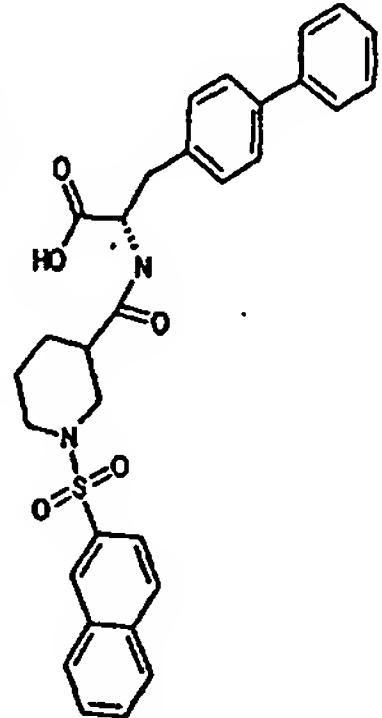
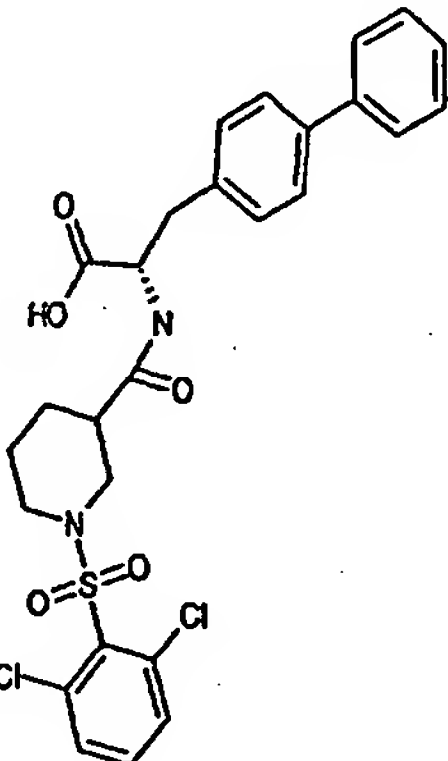
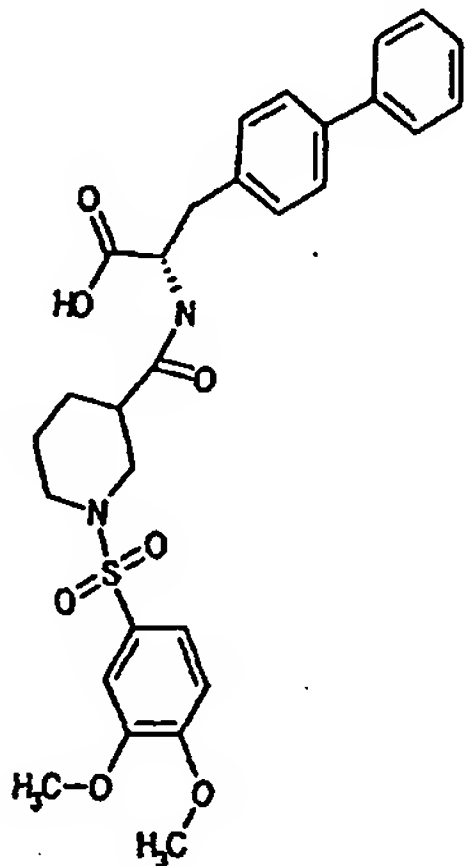
45

50

55

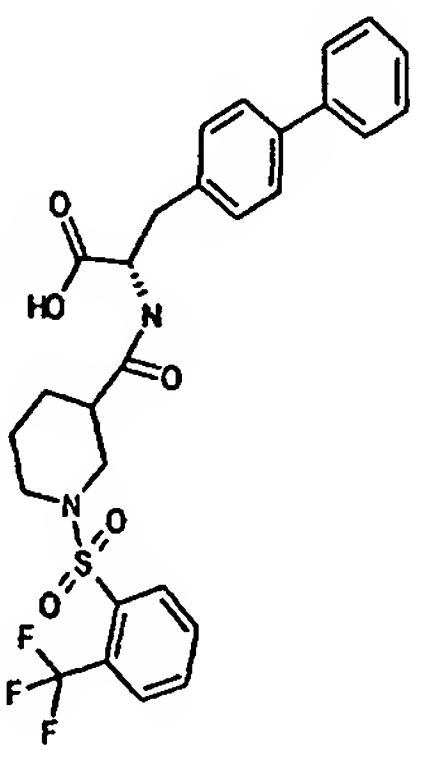
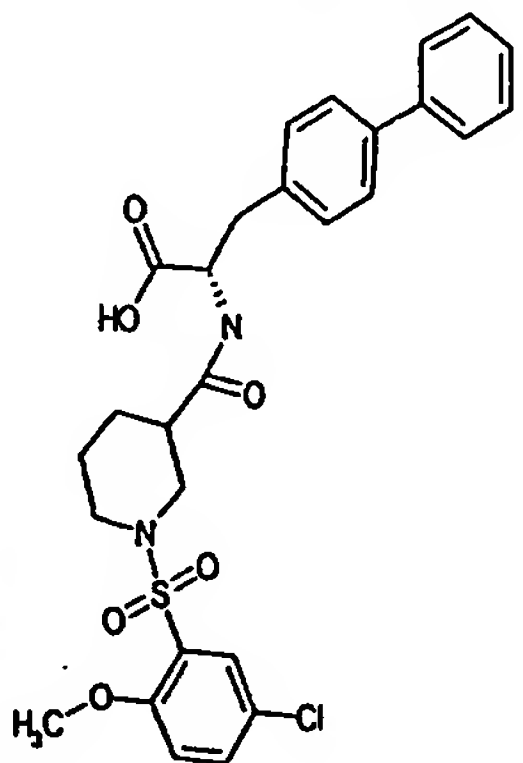
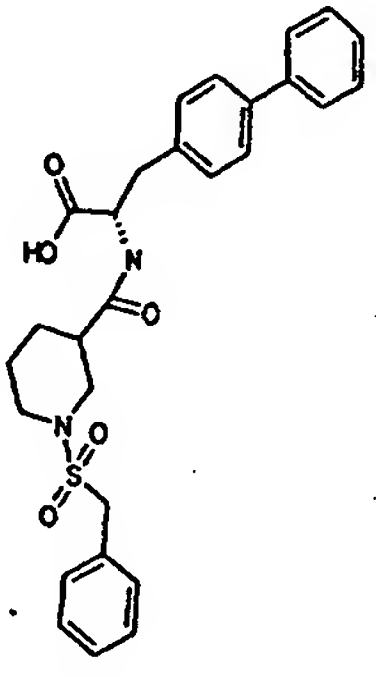
60

65

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		542,65	543	11,9 + 12,1	1.58
10					
15					
20		561,48	562	11,4 + 11,7	1.59
25					
30					
35		552,64	553	10,3 + 10,6	1.60
40					
45					
50					
55					

60

65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	560,59	561	11,4 + 11,6	1.61
	557,06	558	11,4 + 11,6	1.62
	506,62	507	10,7 + 10,9	1.63

5

10

15

20

25

30

35

40

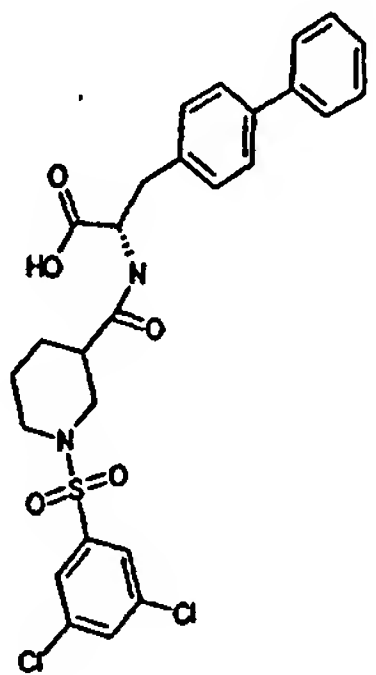
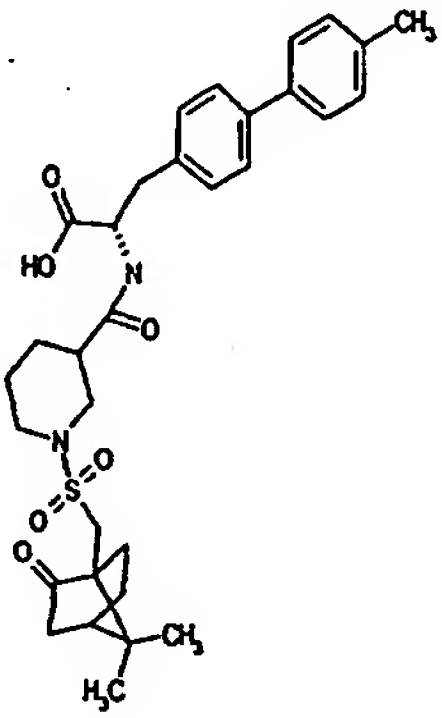
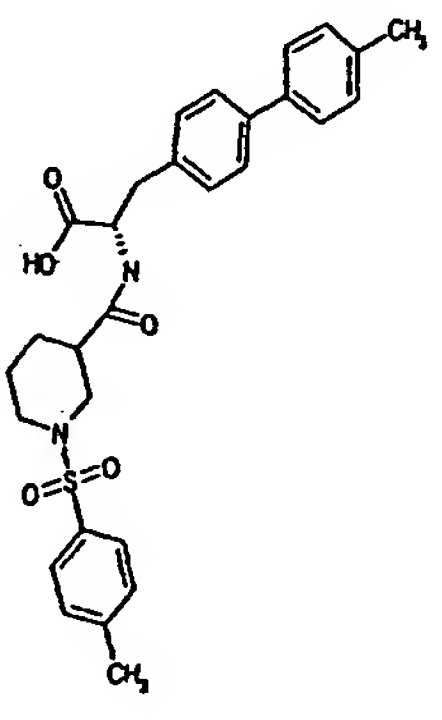
45

50

55

60

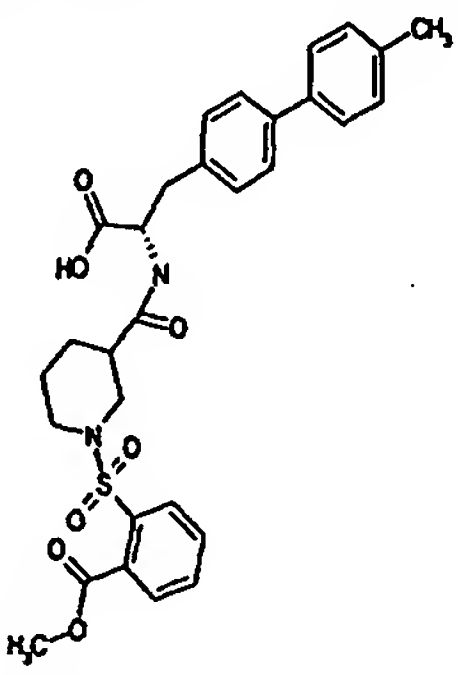
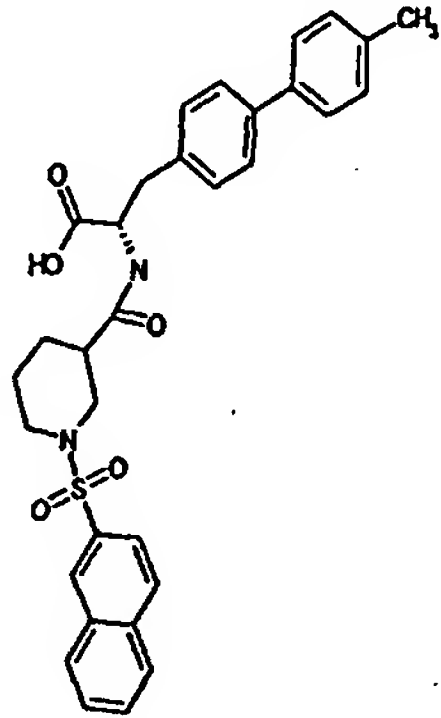
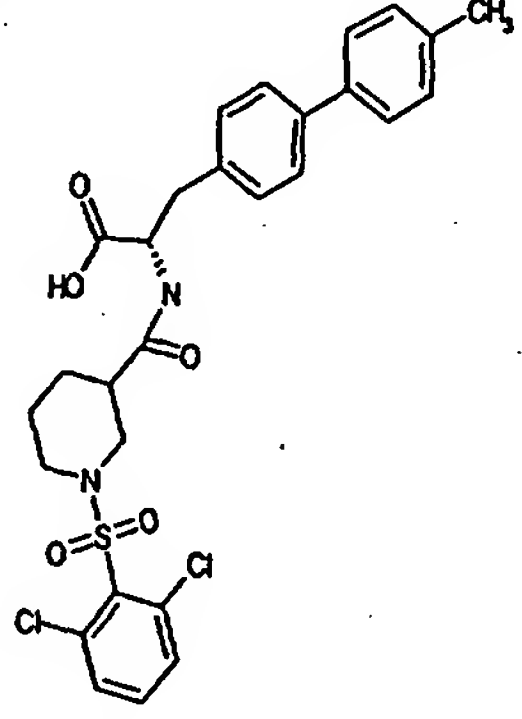
65

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		561,48	562	12,5	1.64
10					
15					
20		580,74	581	11,8 + 12,0	1.65
25					
30					
35		520,65	521	11,9 + 12,1	1.66
40					
45					
50					

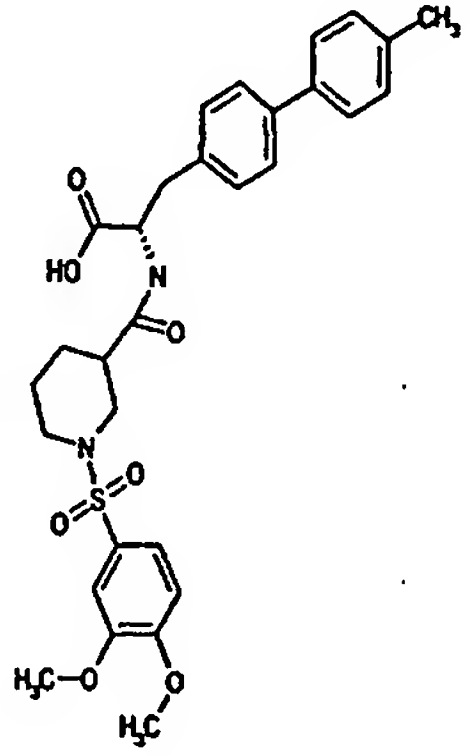
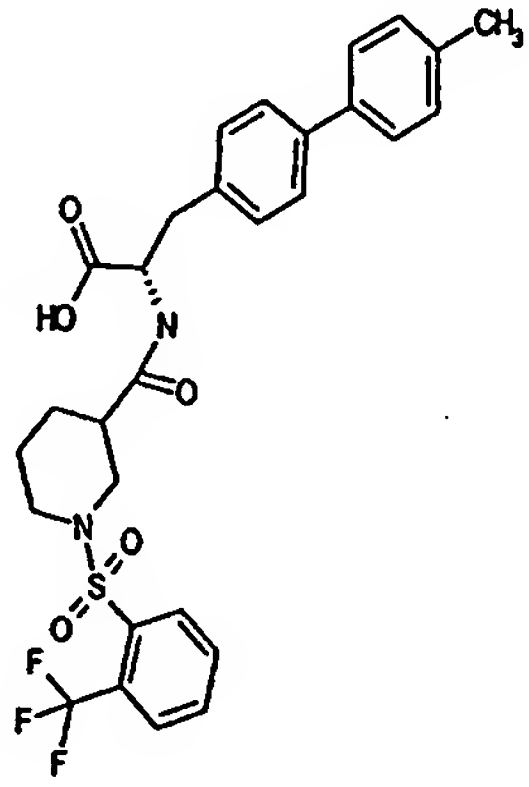
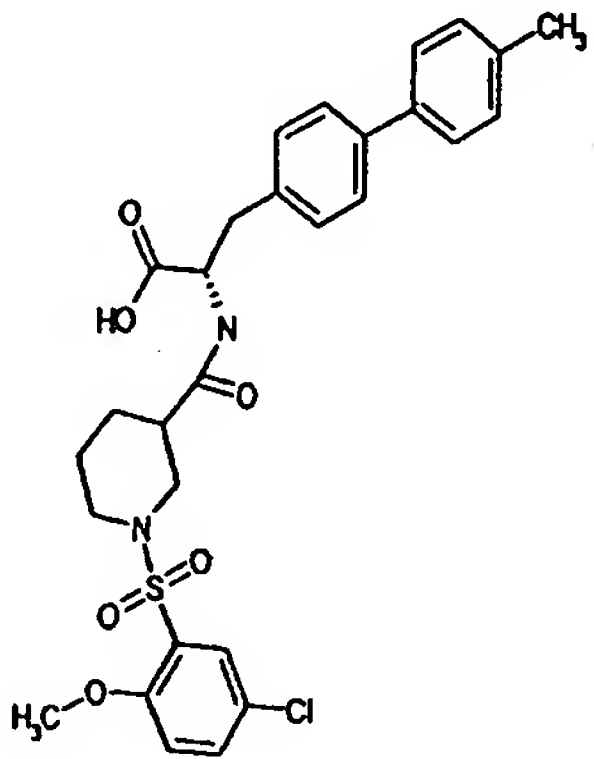
55

60

65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	564,66	565	11,1 + 11,4	1.67
	556,68	557	12,5 + 12,7	1.68
	575,51	576	12,1 + 12,3	1.69

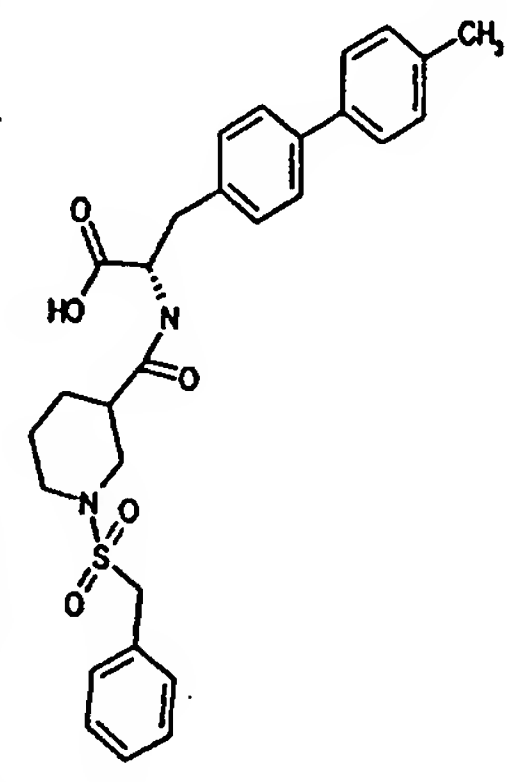
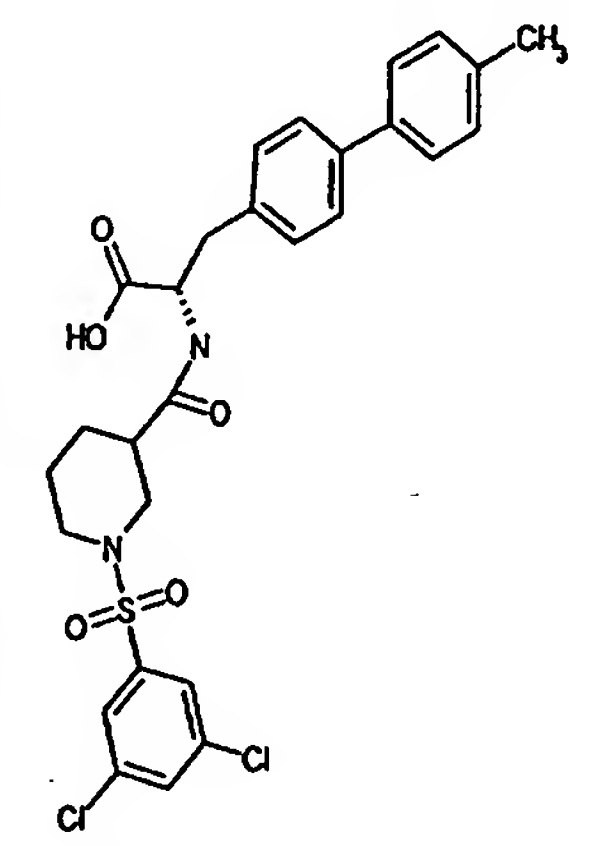
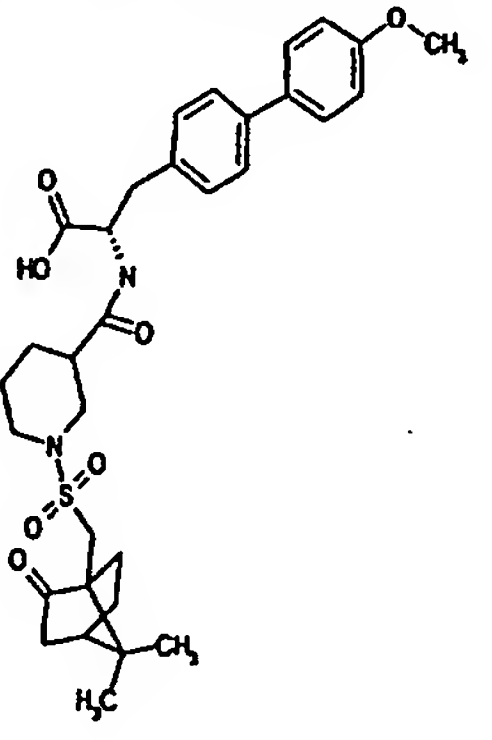
10

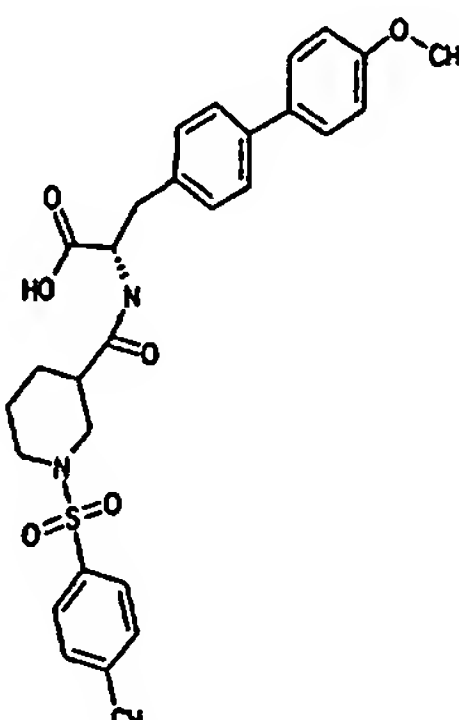
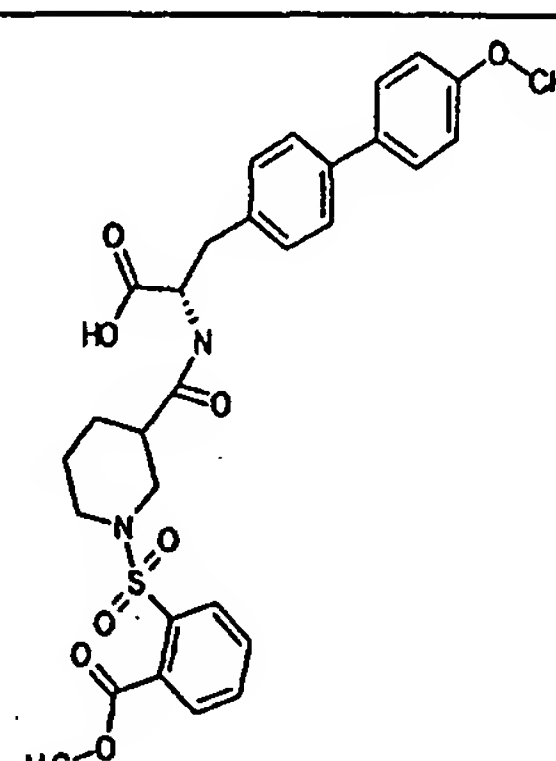
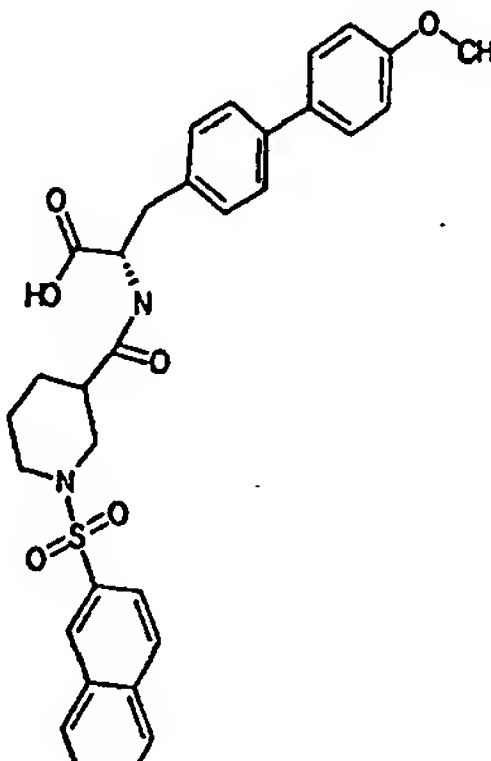
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	566,67	567	11,0 + 11,3	1.70
	574,62	575	12,0 + 12,2	1.71
	571,09	572	11,3 + 11,6	1.72

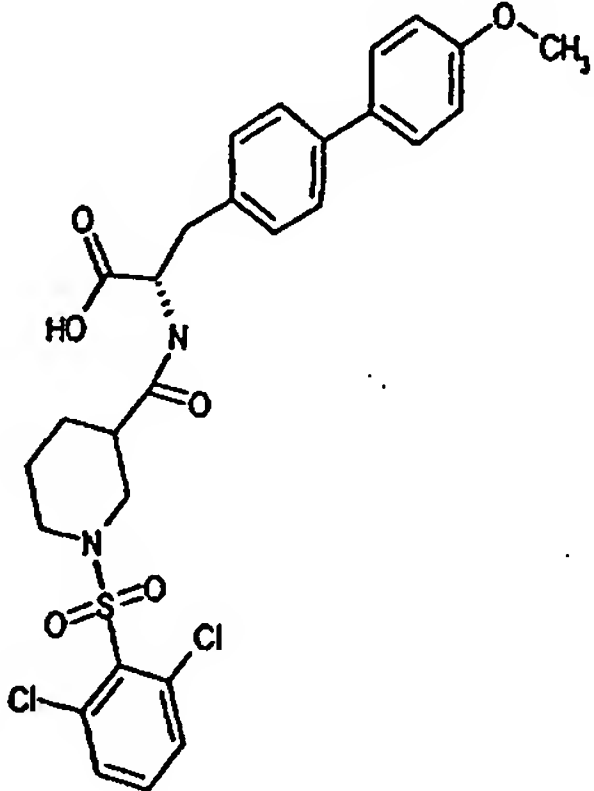
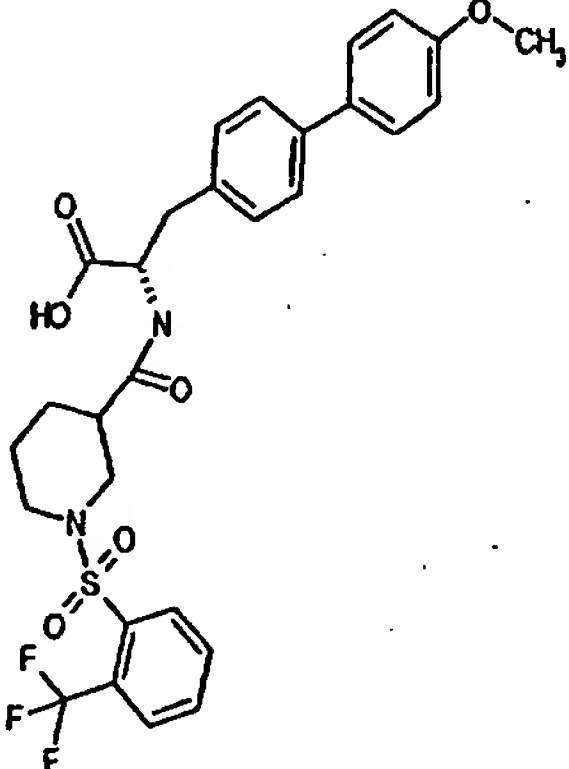
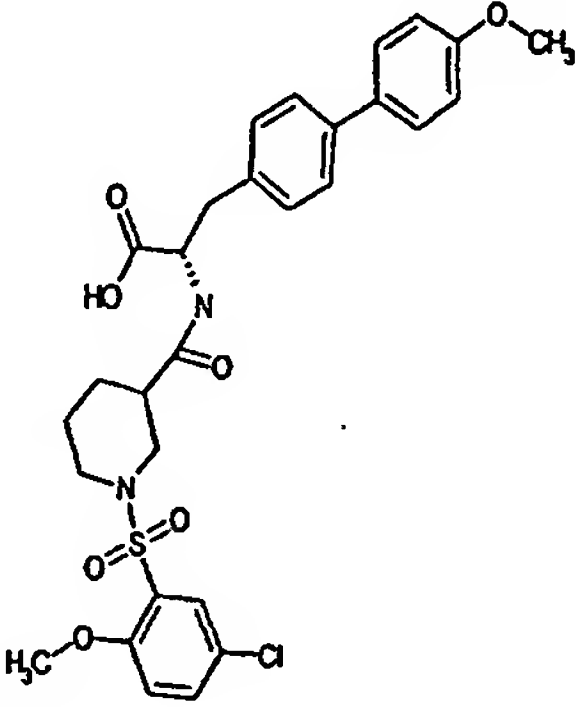
55

60

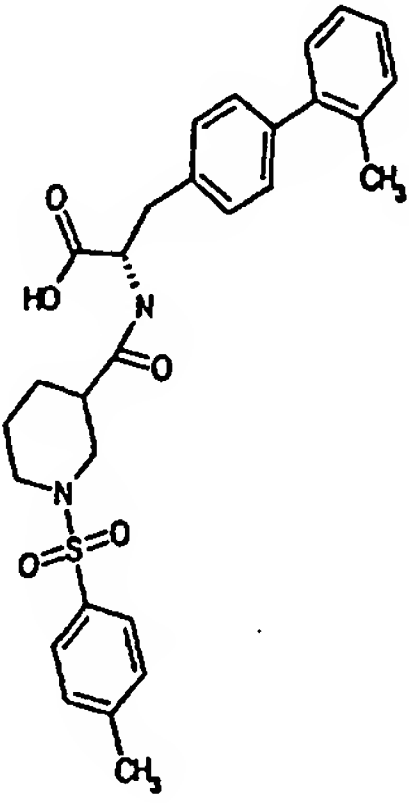
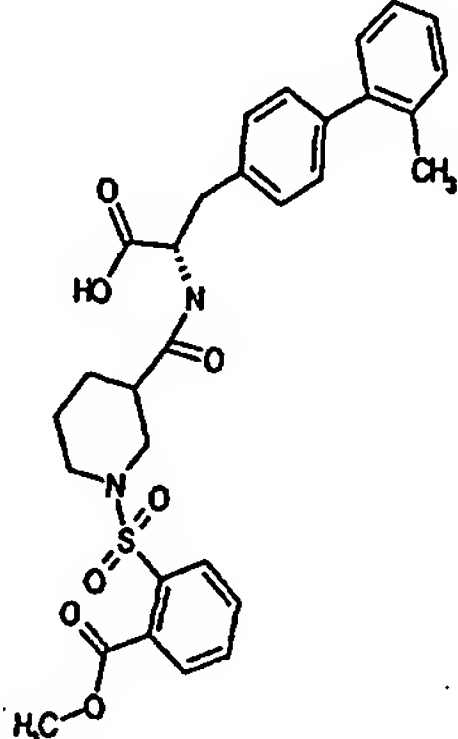
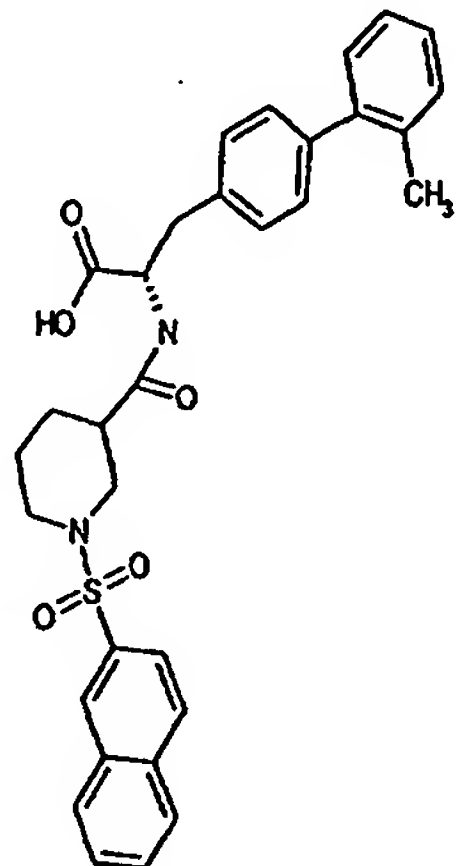
65

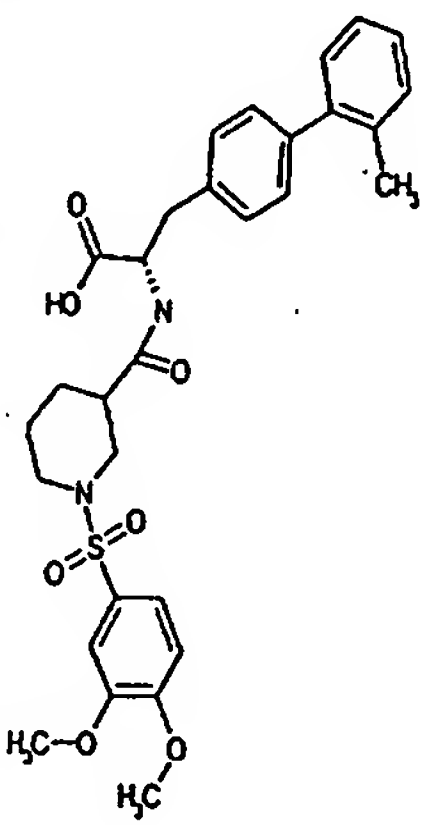
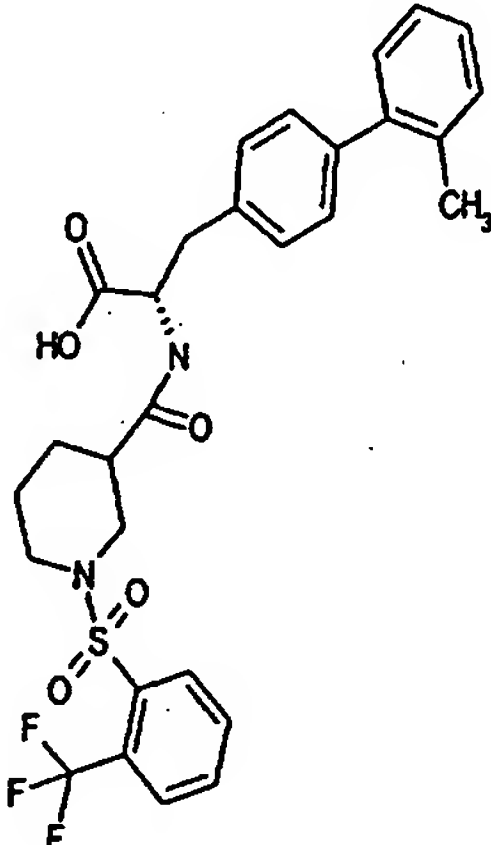
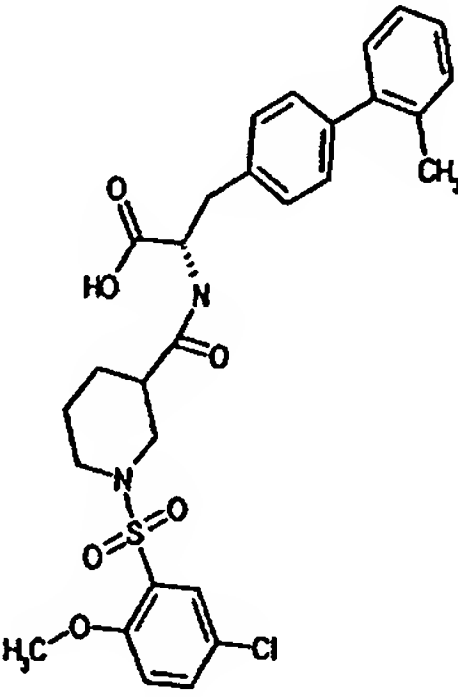
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	520,65	521	12,0 + 12,3	1.73
	575,51	576	13,2	1.74
	596,74	597	11,0 + 11,2	1.75

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		536,65	537	11,0 + 11,3	1.76
10					
15					
20		580,65	581	10,4 + 10,7	1.77
25					
30					
35		572,68	573	11,7 + 12,0	1.78
40					
45					
50					
55					
60					
65					

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	591,51	592	11,3 + 11,6	1.79
	590,62	591	11,2 + 11,5	1.80
	587,09	588	11,3 + 11,5	1.81

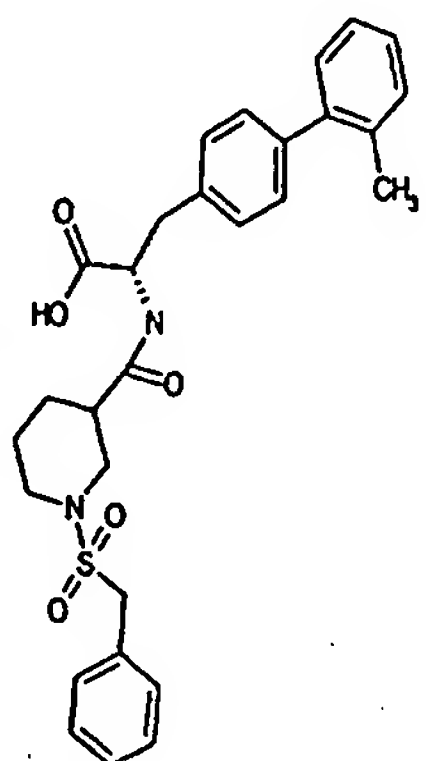
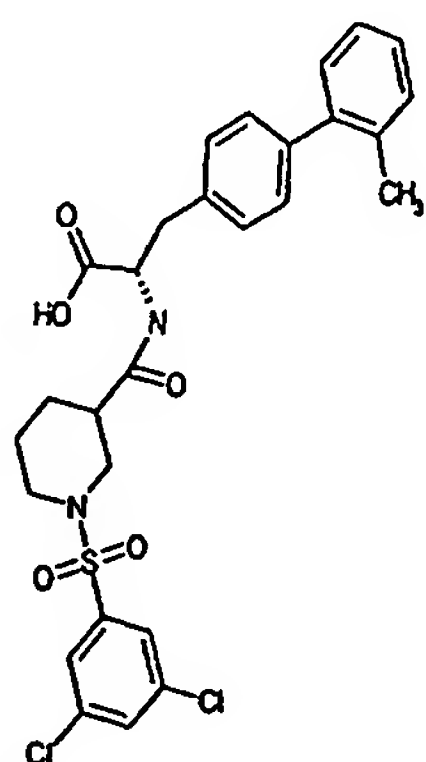
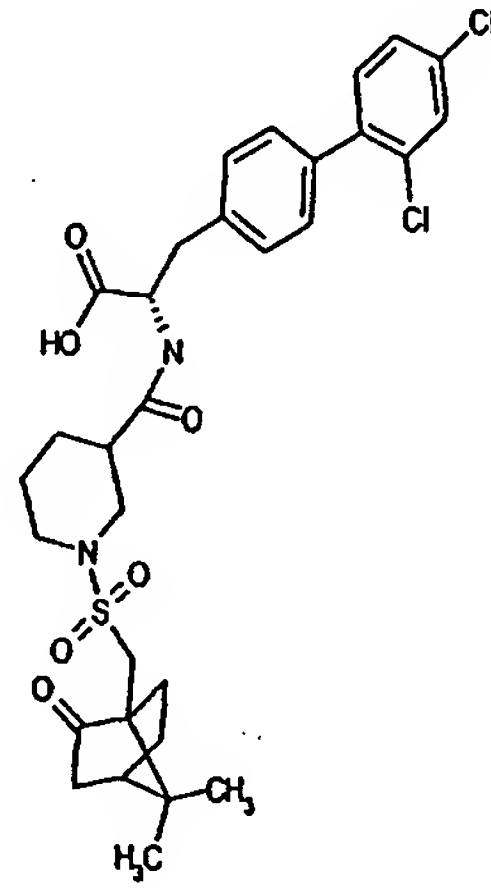
	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		536,65	537	10,5 + 10,8	1.82
10					
15					
20		591,51	592	12,3 + 12,5	1.83
25					
30					
35		580,74	581	11,6 + 11,8	1.84
40					
45					
50					
55					

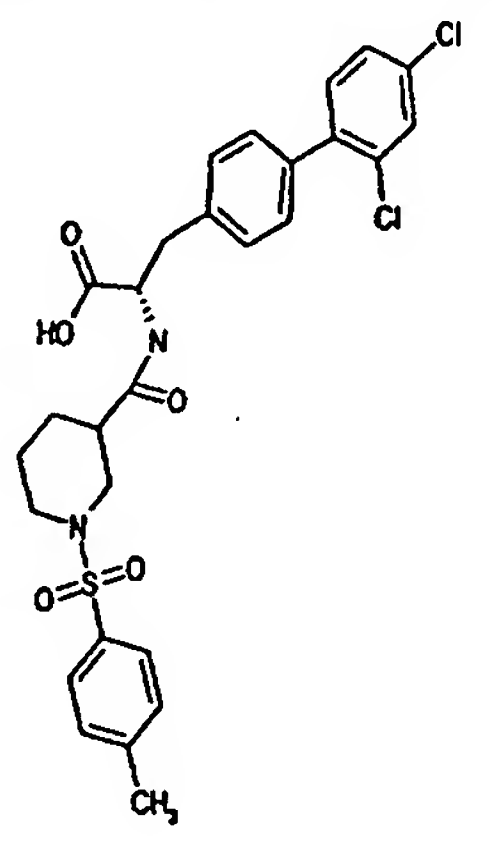
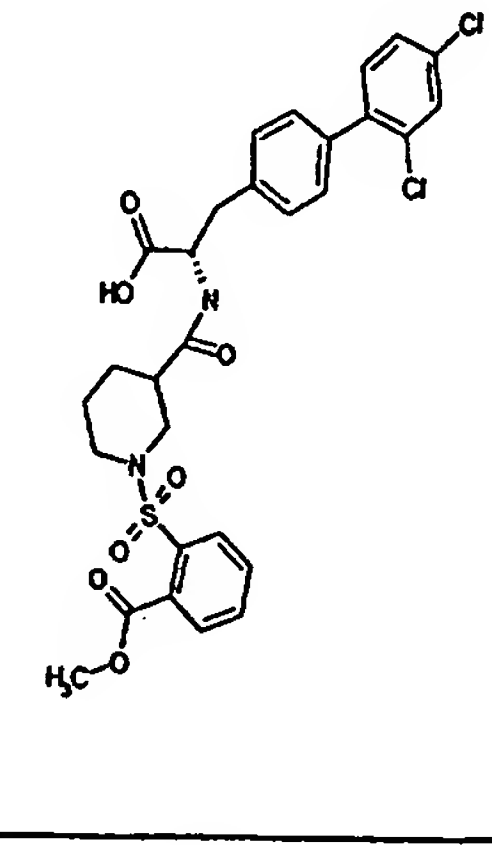
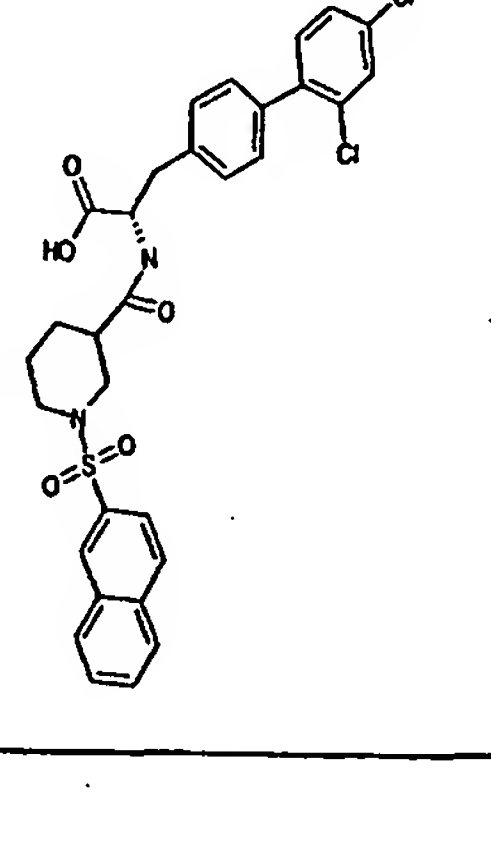
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	520,65	521	11,7 + 11,9	1.85
	564,66	565	11,0 + 11,3	1.86
	556,68	557	12,4 + 12,5	1.87

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		566,67	567	10,9 + 11,1	1.88
10					
15					
20		574,62	575	11,8 + 12,1	1.89
25					
30					
35		571,09	572	11,8 + 12,1	1.90
40					
45					
50					
55					

60

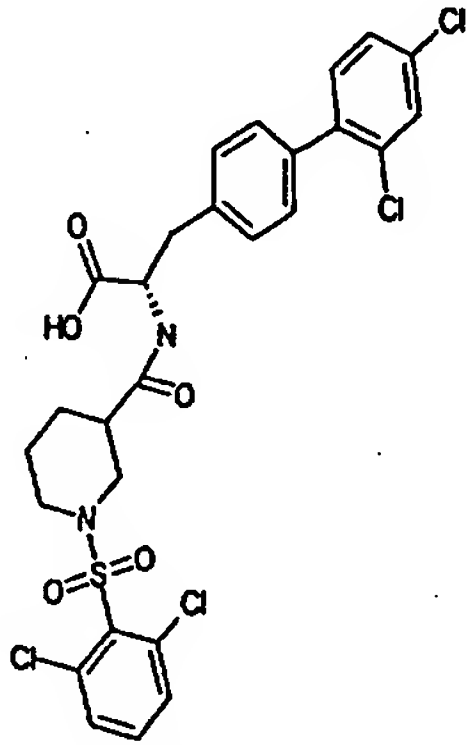
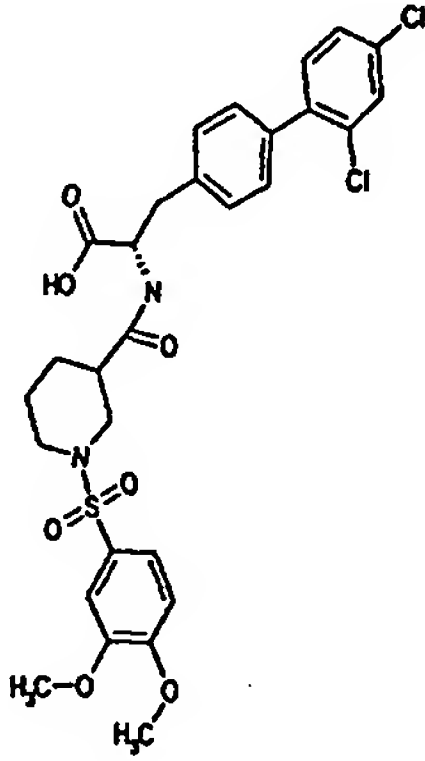
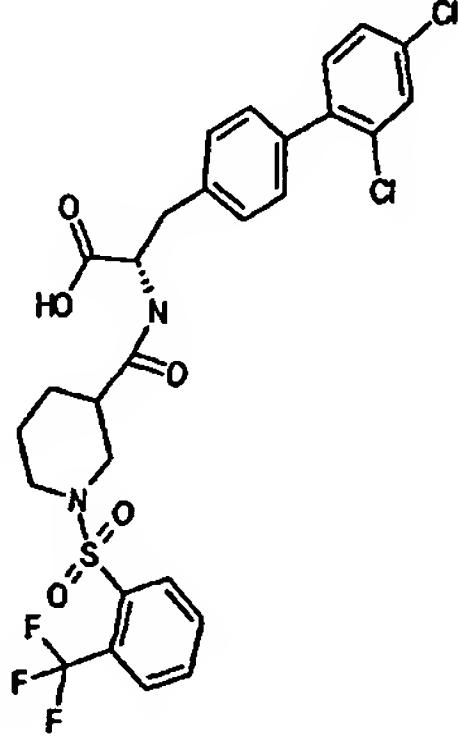
65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	520,65	521	11,1 + 11,4	1.91
	575,51	576	13,0	1.92
	635,61	636	12,6 + 12,8	1.93

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		575,51	576	12,7 + 12,9	1.94
10					
15					
20		619,52	620	11,9 + 12,2	1.95
25					
30					
35		611,54	612	13,2 + 13,5	1.96
40					
45					
50					
55					

60

65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	630,37	631	12,8 + 13,1	1.97
	621,54	622	9,6	1.98
	629,48	630	10,7	1.99

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

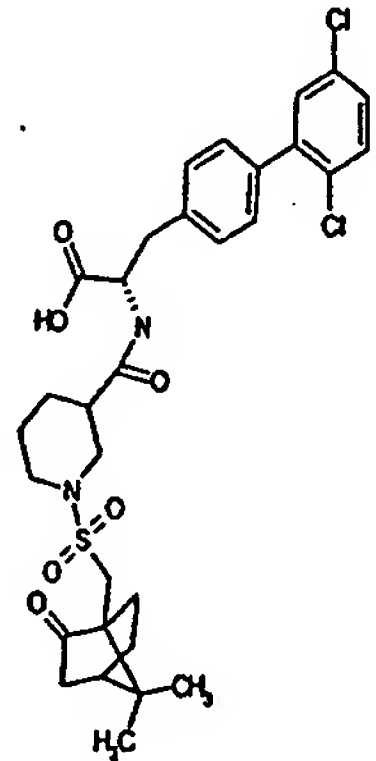
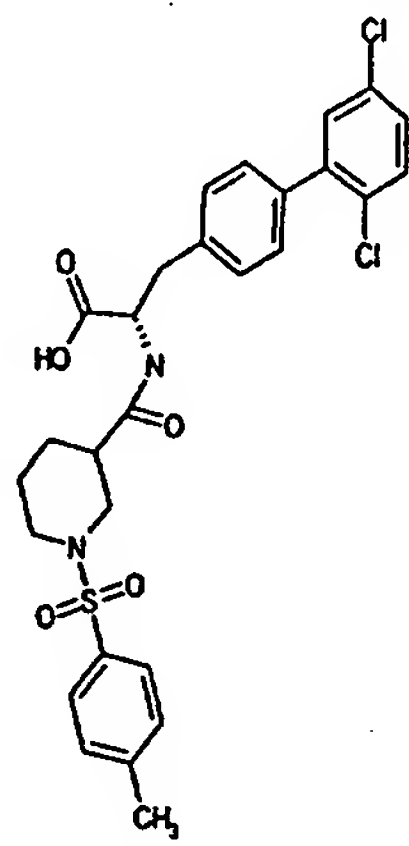
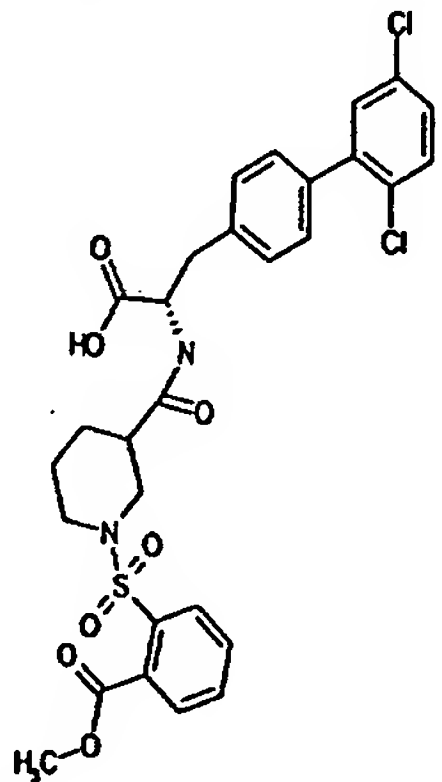
60

65

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		625,95	626	10,9	1.100
10					
15					
20		575,51	576	10,0	1.101
25					
30					
35		630,37	631	11,9	1.102
40					
45					
50					
55					

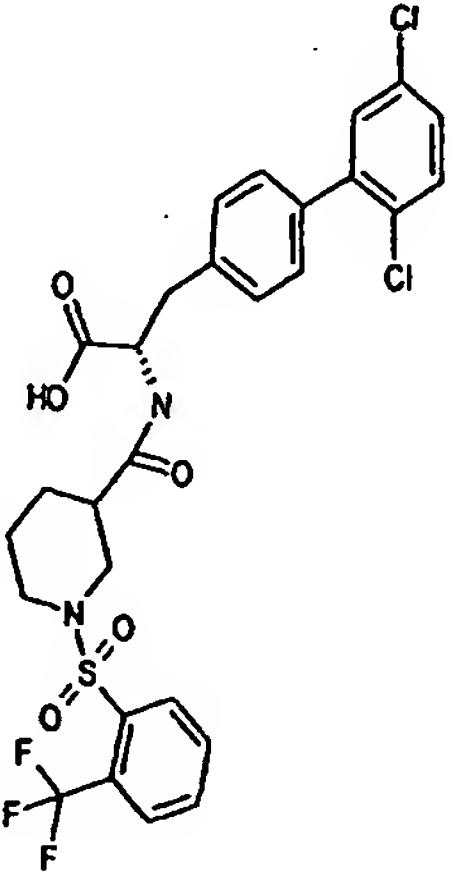
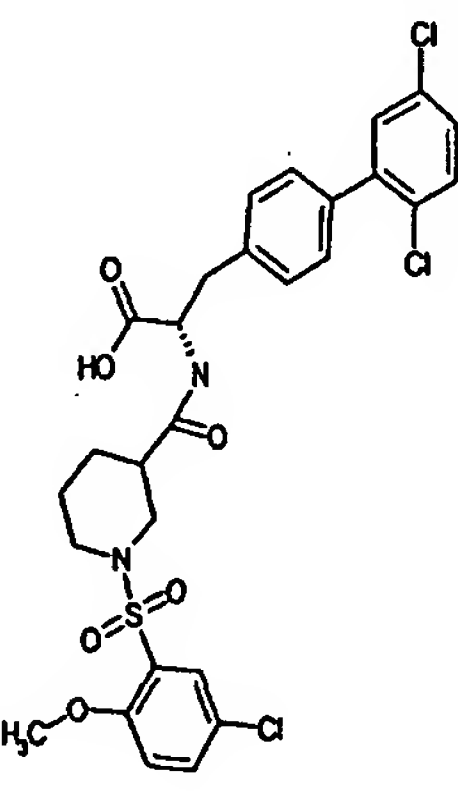
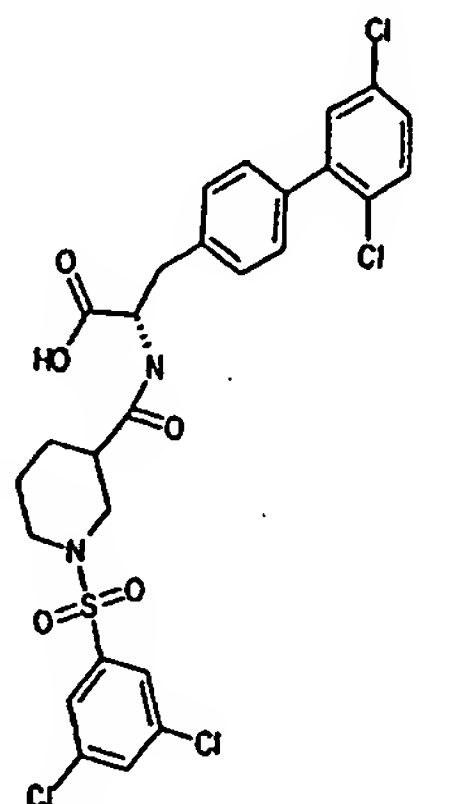
60

65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	635,61	636	10,3	1.103
	575,51	576	10,4	1.104
	619,52	620	9,3	1.105

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		611,54	612	11,0	1.106
10					
15					
20					
25		630,37	631	10,6	1.107
30					
35					
40					
45		621,54	622	8,8 + 9,2	1.108
50					
55					
60					

65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	629,48	630	10,3	1.109
	625,95	626	10,0 + 10,5	1.110
	630,37	631	11,5	1.111

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

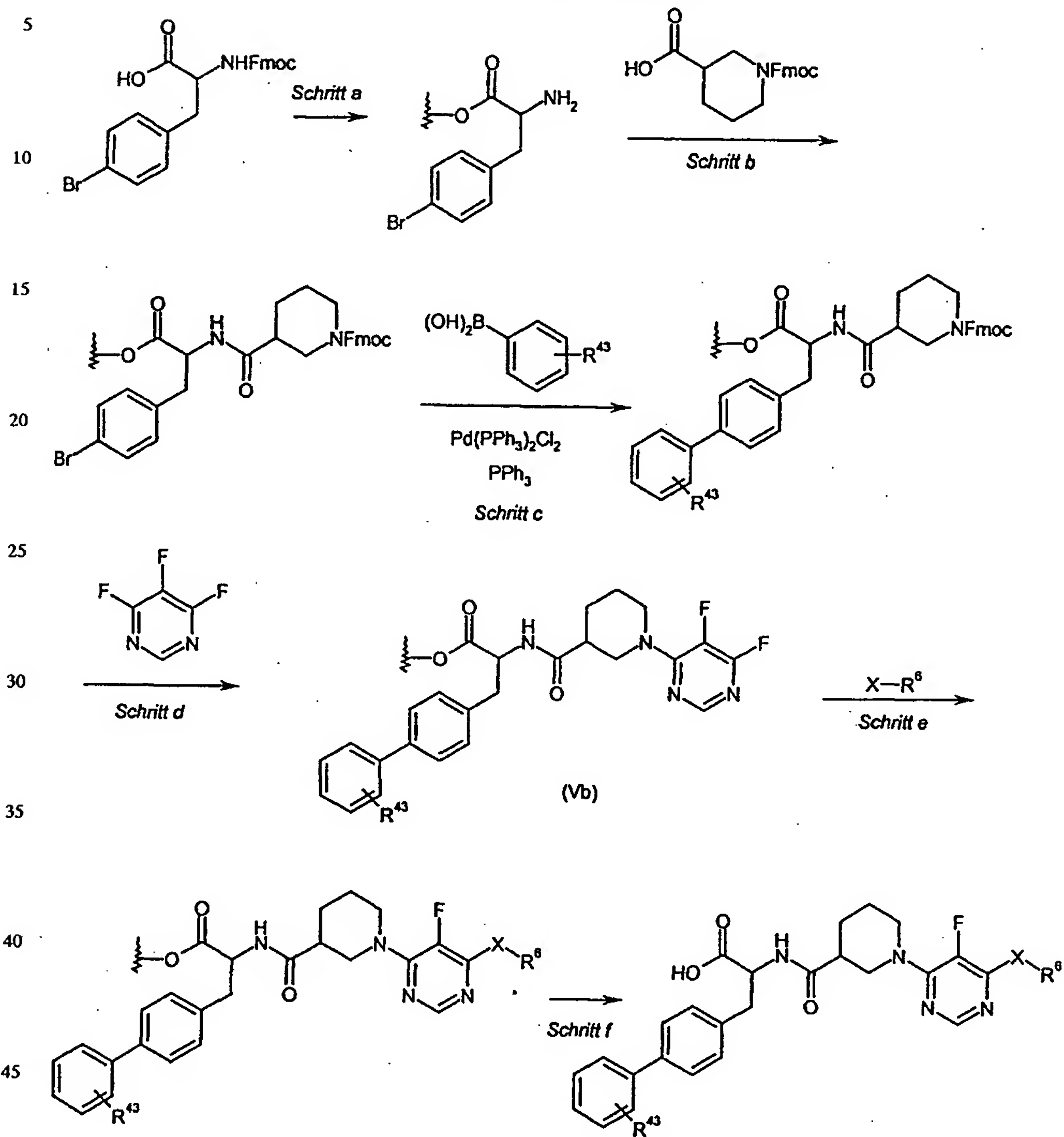
55

60

65

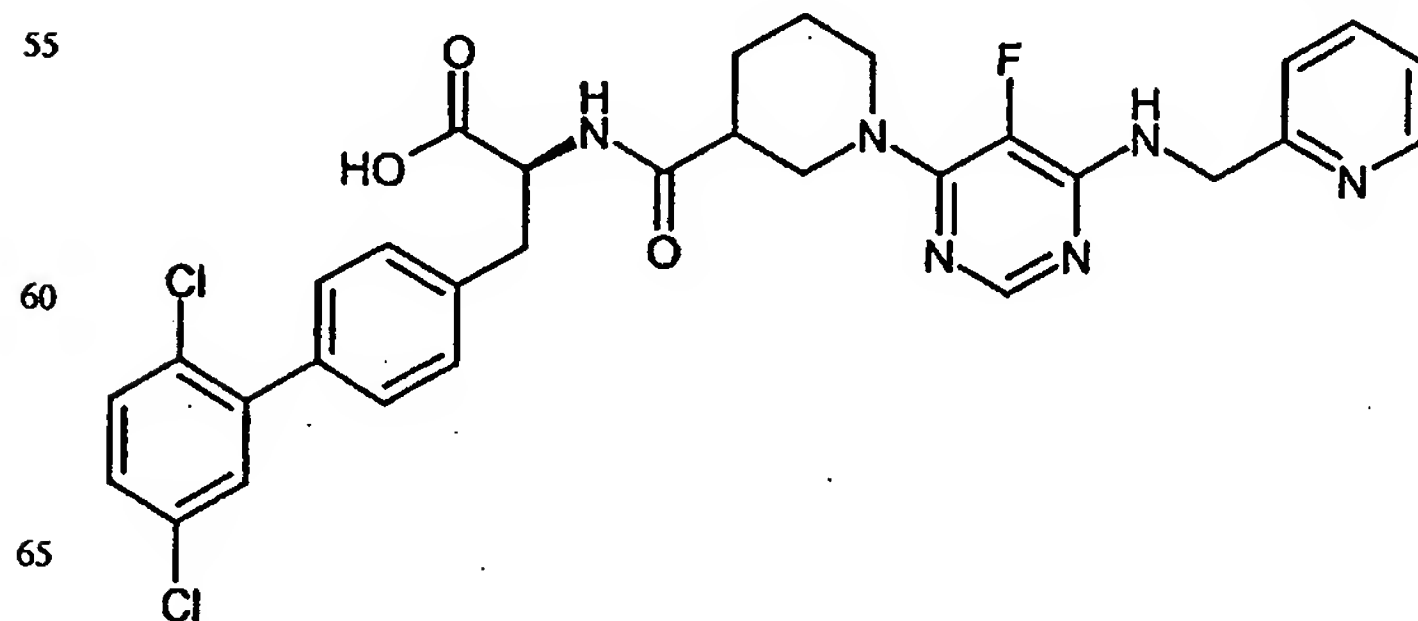
Beispiel 2

Allgemeines Syntheschema



Beispiel 2.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[[1-(5-fluor-6-[(2-pyridinylmethyl)-amino]-4-pyrimidinyl)-3-piperidinyl]carbonylamino]propionsäure



Schritt a

1,2 g Wang-Polystyrolharz (Rapp-Polymere, Tübingen; Beladung 0,96 mmol/g) werden in Dimethylformamid gequollen. Das Lösungsmittel wird abgesaugt, und eine Lösung von 957 mg (25)-3-(4-Bromphenyl)-2-(9-fluorenylmethoxycarbonylamino)-propionsäure in 8 ml Dimethylformamid wird zugegeben. Nach 15minütigem Schütteln bei Raumtemperatur wird die Suspension mit 304 µl Pyridin und 478 mg 2,6-Dichlorbenzoylchlorid behandelt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Das Harz wird mit 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid behandelt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt b

Zu einer Lösung von 1,188 g (3R,S)-N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-piperidin-3-carbonsäure (Aminosäurereagens) in 7 ml Dimethylformamid werden 1,331 g O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat und 616 µl Diisopropylethylamin gegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten lang geschüttelt, und das derivatisierte Harz wird dann 4 Stunden lang bei Raumtemperatur mit dieser Lösung behandelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt c

Das derivatisierte Harz wird in 7 ml Xylol suspendiert, mit 1,414 g 2,5-Dichlorbenzylboronsäure (Boronsäurereagens) und einer Lösung von 1,571 g Natriumcarbonat in 7 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. 217 mg Bis-(triphenylphosphan)-palladium(II)-chlorid und 162 mg Triphenylphosphan werden dann zugegeben, und die Mischung wird über Nacht bei 85°C gerührt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1, 0,25 M wäßriger Salzsäure, Wasser, Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Schritt d

Das derivatisierte Harz wird mit 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid versetzt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann wird mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen. Das derivatisierte Harz wird mit einer Lösung von 400 µl Diisopropylethylamin in 12 ml Dimethylformamid und einer Lösung von 1,223 g 4,5,6-Trifluorpyrimidin in 12 ml Dimethylformamid versetzt. Es wird 5 Stunden lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid gewaschen.

Schritt e

Das derivatisierte Harz wurde mit 986 mg Pyridin-2-yl-methylamin (Aminreagens) in 12 ml Dimethylformamid versetzt, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dichlormethan gewaschen.

Schritt f

Zum Abspalten des Produktes wird das derivatisierte Harz 1 Stunde lang mit 10 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan 1 : 1 geschüttelt und dann abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Dies ergibt 102 mg der Titelverbindung.

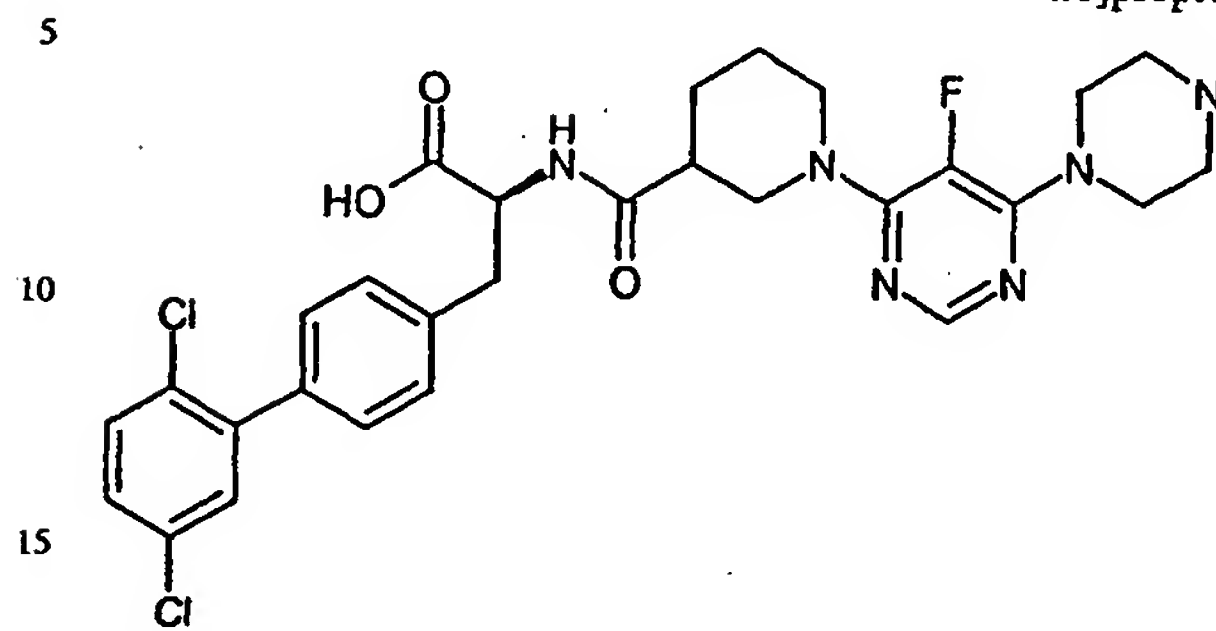
Massenspektrometrie (ESI): 624

Retentionszeit (HPLC): [Lücke]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Diastereomer A = H, Diastereomer B = H') δ = 8,68–8,48 (2 × d, 1H + 1H', Pyridinyl-H + Pyridinyl-H'), 8,32 (m, 1H + 1H', Pyridinyl-H + Pyridinyl-H'), 8,22 (s, 1H, Pyrimidinyl-H), 8,02 (m, 1H + 1H', Pyridinyl-H + Pyridinyl-H'), 8,01 (s, 1H', Pyrimidinyl-H'), 7,76 (m, 1H + 1H', Pyridinyl-H + Pyridinyl-H'), 7,43–7,21 (m, 7H + 7H', Aryl-H + Aryl-H'), 5,10 (m, 2H, Pyridinyl-CH₂), 5,06 (m, 2H, Pyridinyl-CH₂), 4,80 (m, 1H + 1H', H-2 + H'-2), 3,92 (m, 2H + 2H', NCHa + NCH'a + NCHb + NCH'b), 3,72 (m, 1H, NCHc), 3,63 (m, 1H', NCH'c), 3,44 (m, 1H, NCHd), 3,33 (dd, 1H, H-3a), 3,30 (m, 1H', NCH'd), 3,25 (dd, 1H', H'-3a), 3,04 (dd, 1H, H-3b), 3,02 (dd, 1H', H'-3-b), 2,58 (m, 1H + 1H', COCH + COCH'), 1,90–1,75 (m, 4H + 4H', 2 × CH₂ + 2 × CH'₂).

Beispiel 2.2

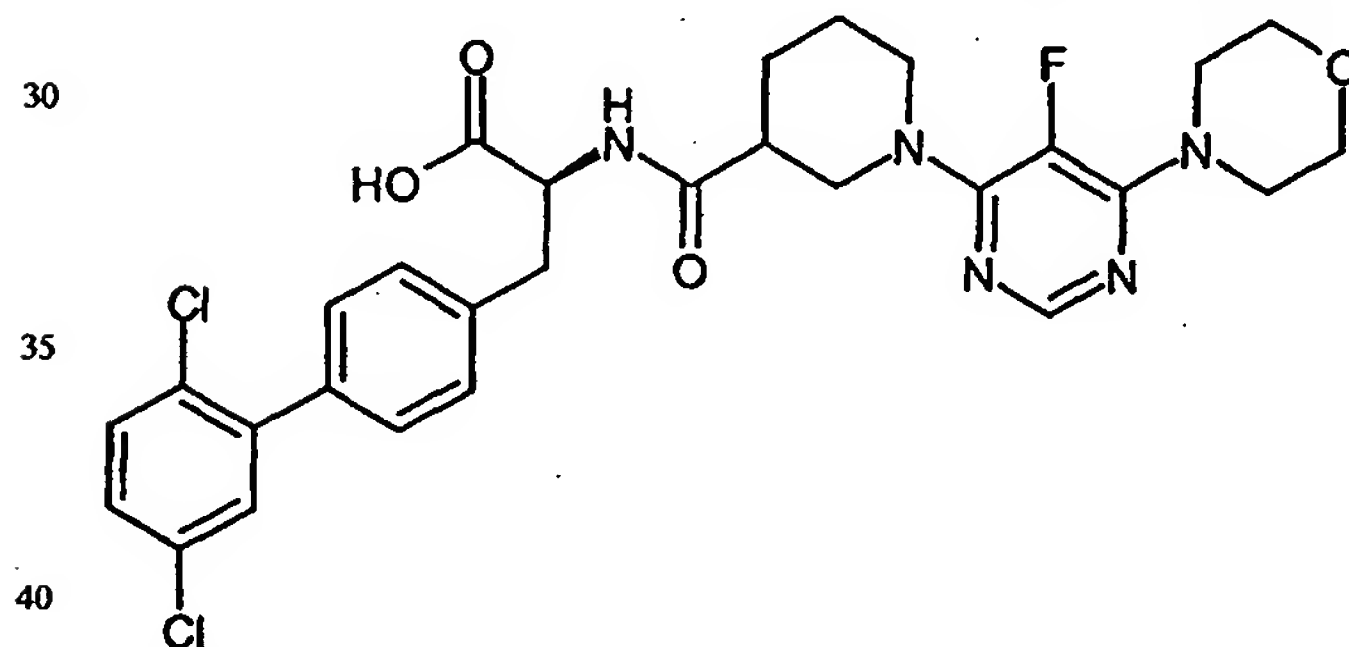
(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidinyl)carbonyl]amino]propionsäure



(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidinyl)carbonyl]amino]propionsäure wird gemäß der Vorschrift von Beispiel 2.1 dargestellt, mit der Ausnahme, daß als Aminreagens Piperazin anstelle von Pyridin-2-yl-methylamin verwendet wird.
Massenspektrometrie (ESI): 602
Retentionszeit (HPLC): 8,0 + 8,4.

Beispiel 2.3

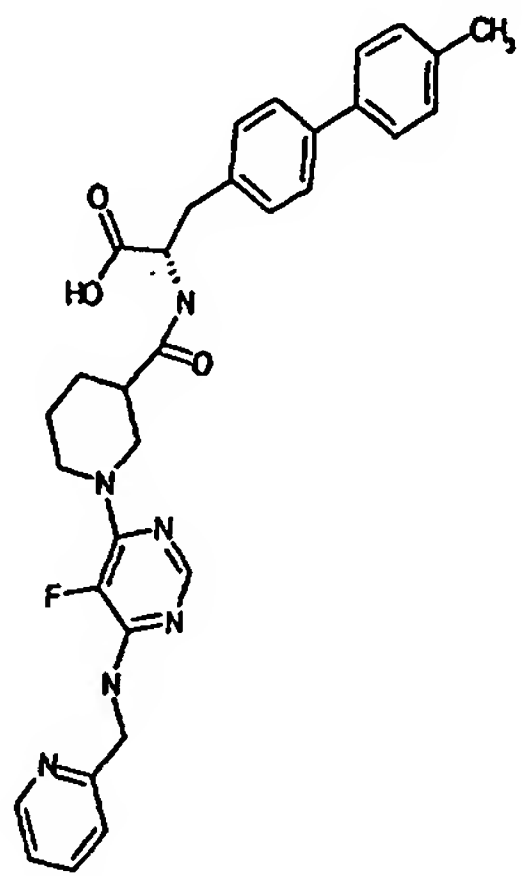
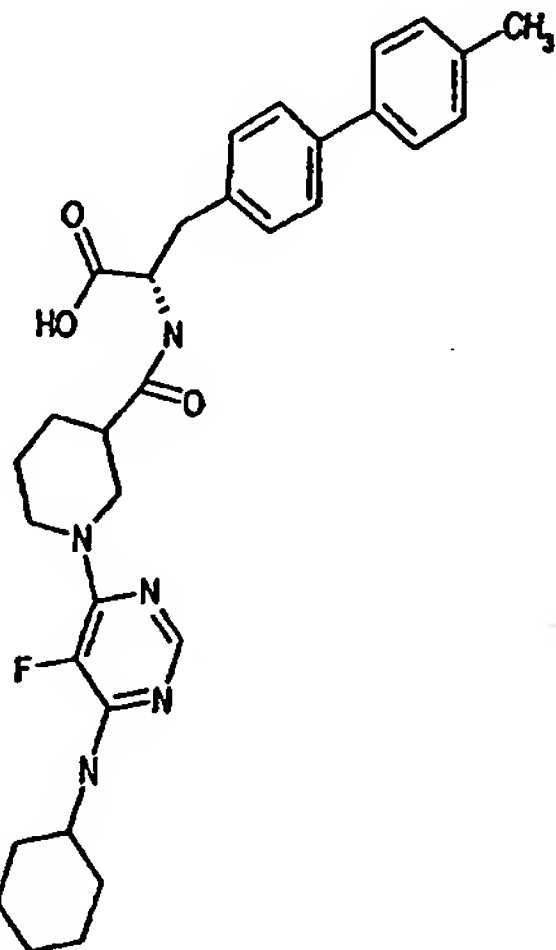
(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidinyl)carbonyl]amino]propionsäure

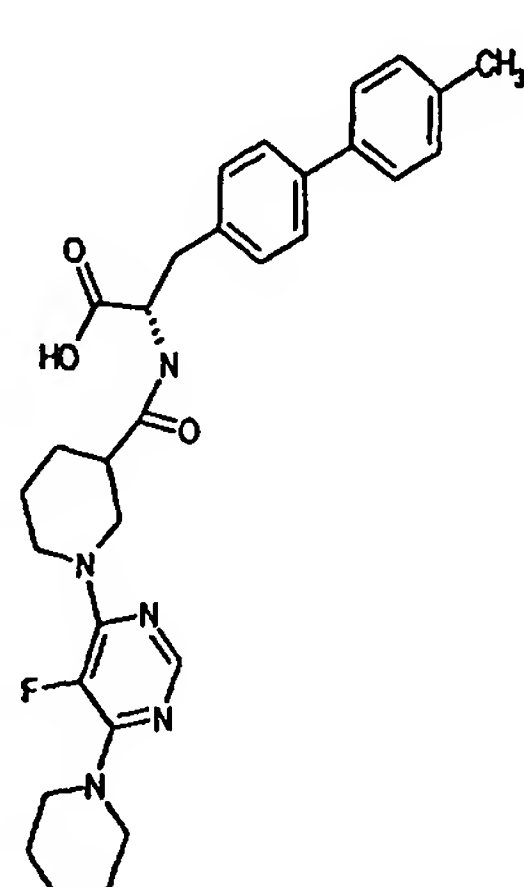
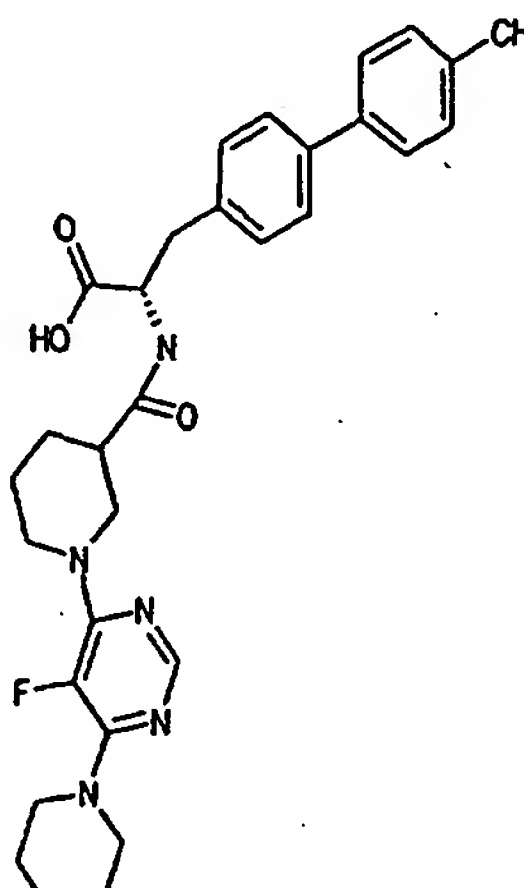
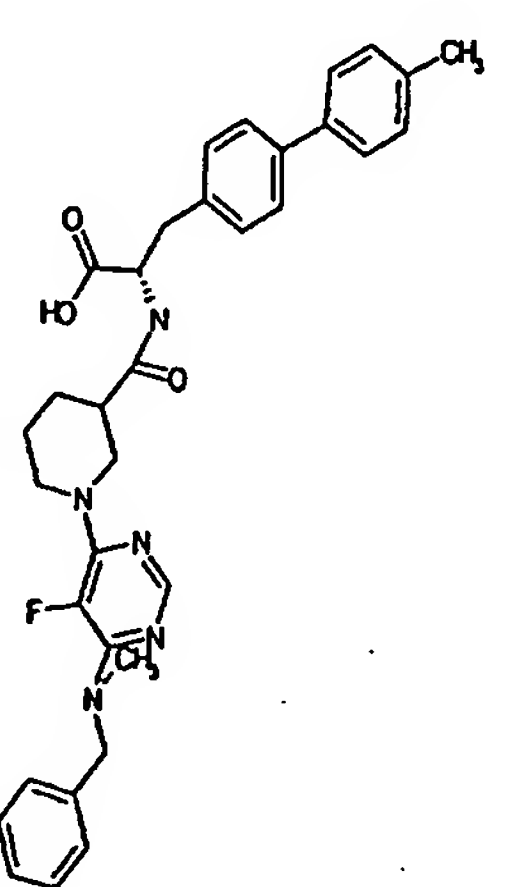
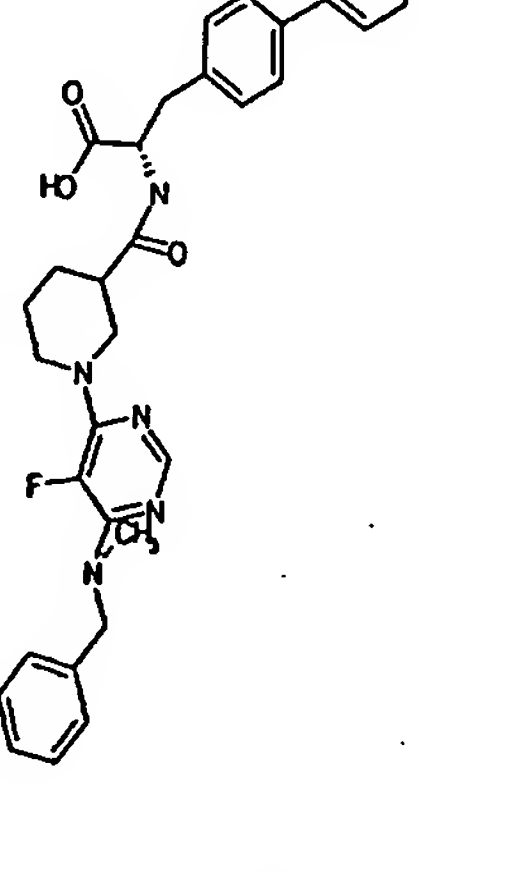


(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidinyl)carbonyl]amino]propionsäure wird gemäß der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, daß als Aminreagens Morpholin anstelle von Pyridin-2-yl-methylamin verwendet wird.
Massenspektrometrie (ESI): 603
Retentionszeit (HPLC): 9,4 + 9,6.

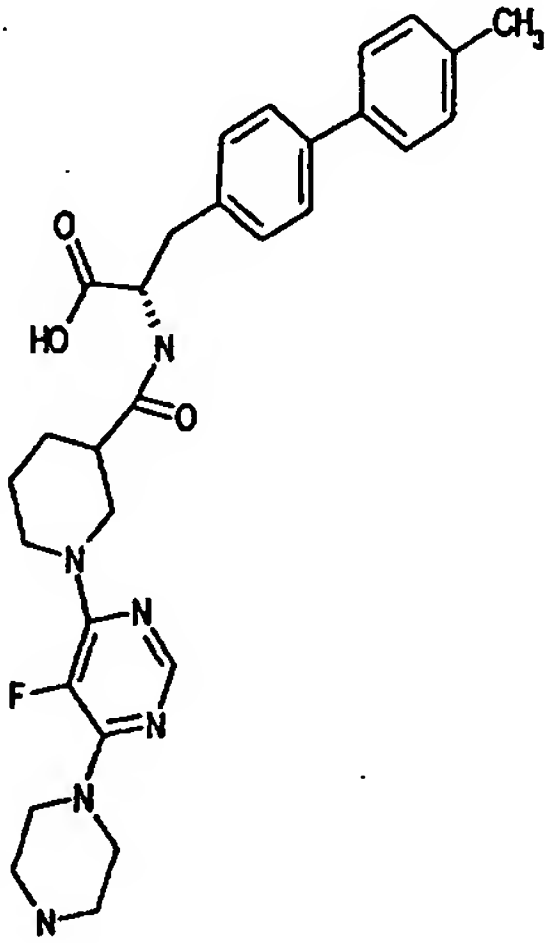
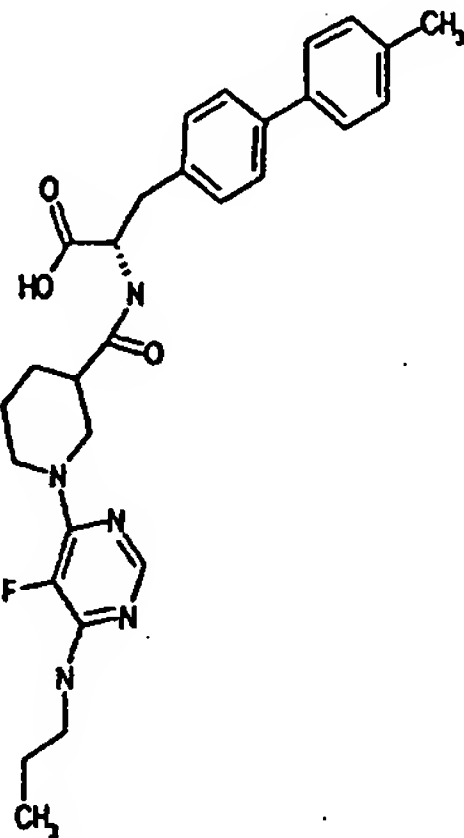
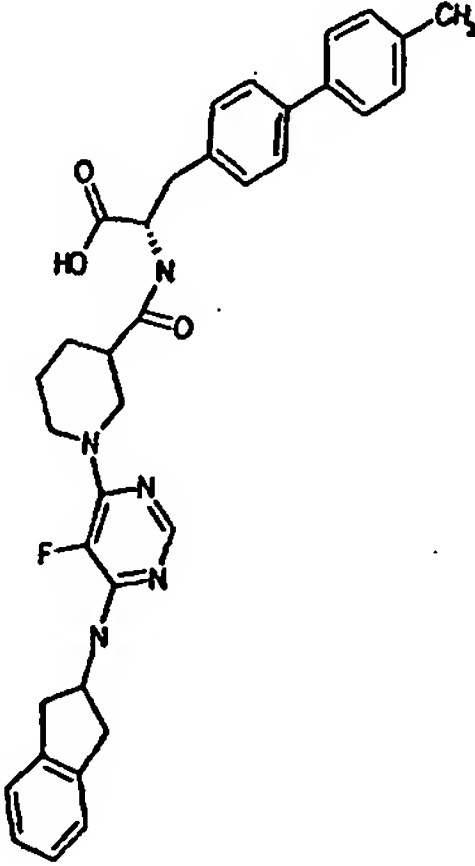
Gemäß der Vorschrift von Beispiel 2.1 wurden die folgenden in Tabelle 3 gezeigten Verbindungen dargestellt, mit der Ausnahme, daß gegebenenfalls andere Boronsäuren als 2,5-Dichlorbenzolboronsäure als Boronsäurereagens verwendet wurden und gegebenenfalls andere Amine als Pyridin-2-yl-methylamin als Aminreagens verwendet wurden.

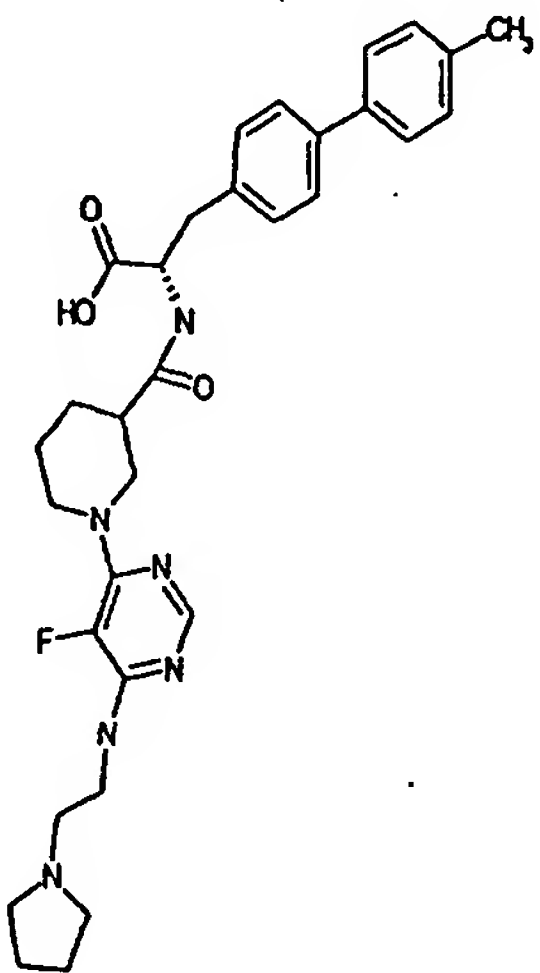
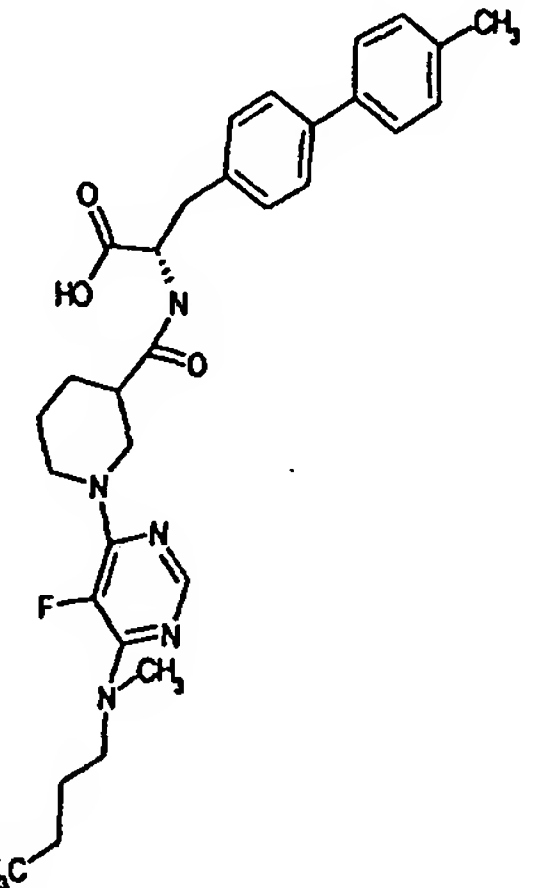
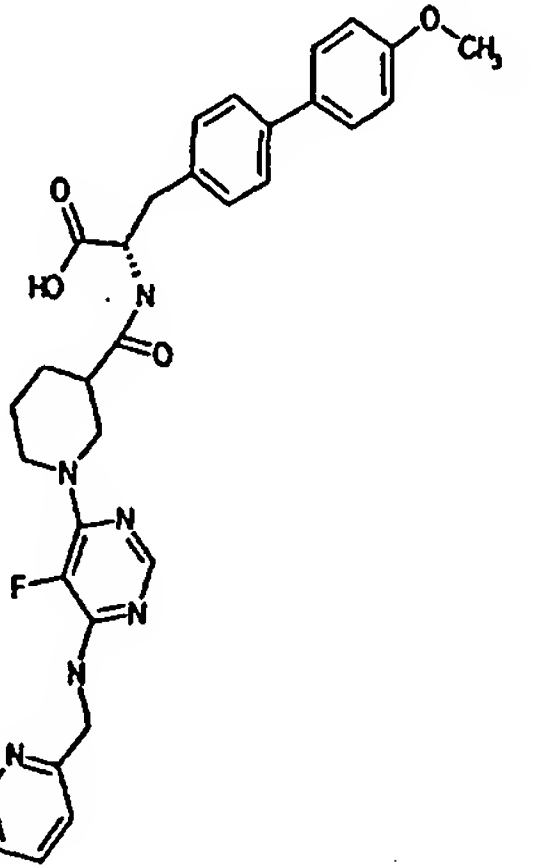
Tabelle 3

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	568,65	569	7,6 + 7,8	2.4
	559,68	560	9,8 + 10,1	2.5

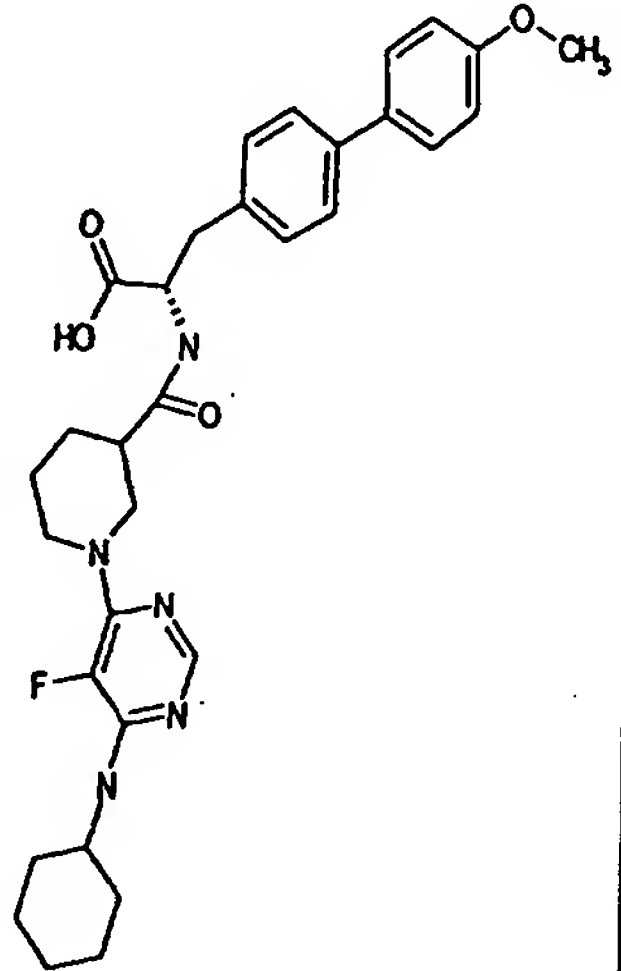
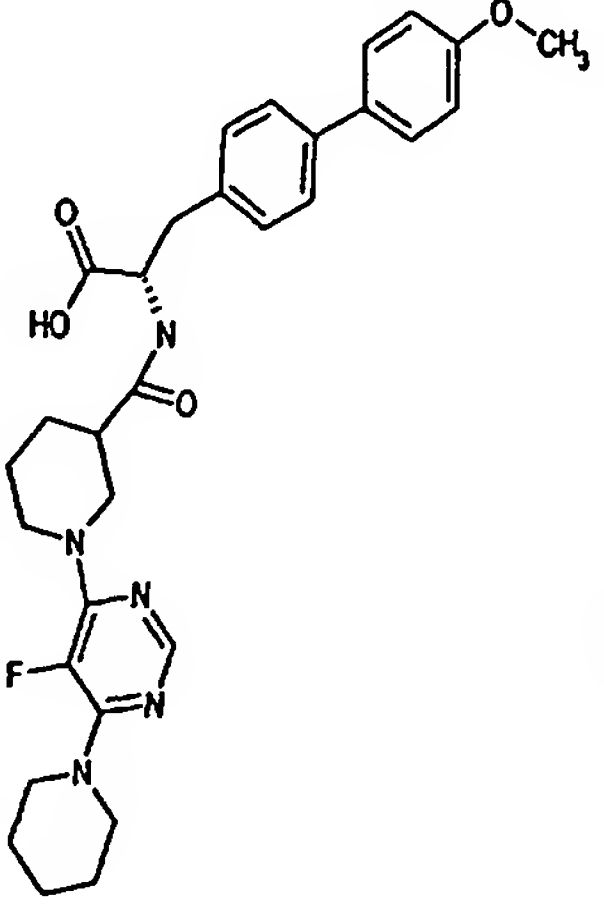
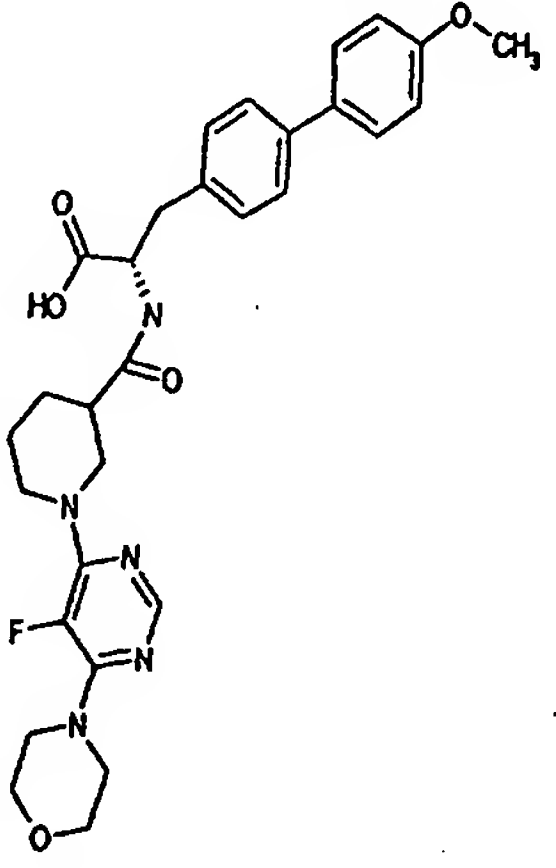
	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		545,66	546	9,6 + 10,1	2.6
10					
15					
20		547,63	548	9,0	2.7
25					
30					
35		581,69	582	10,4 + 10,5	2.8
40					
45					
50		581,69	582	10,4 + 10,5	2.8
55					
60					

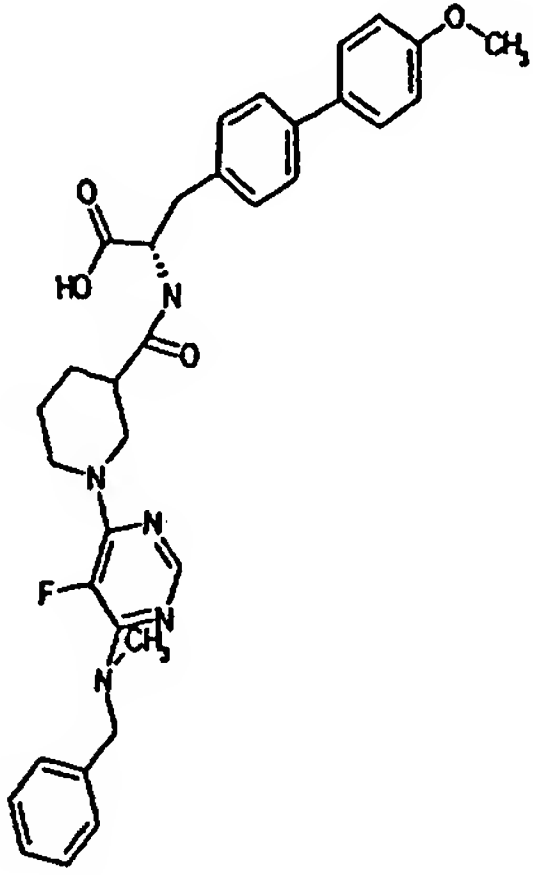
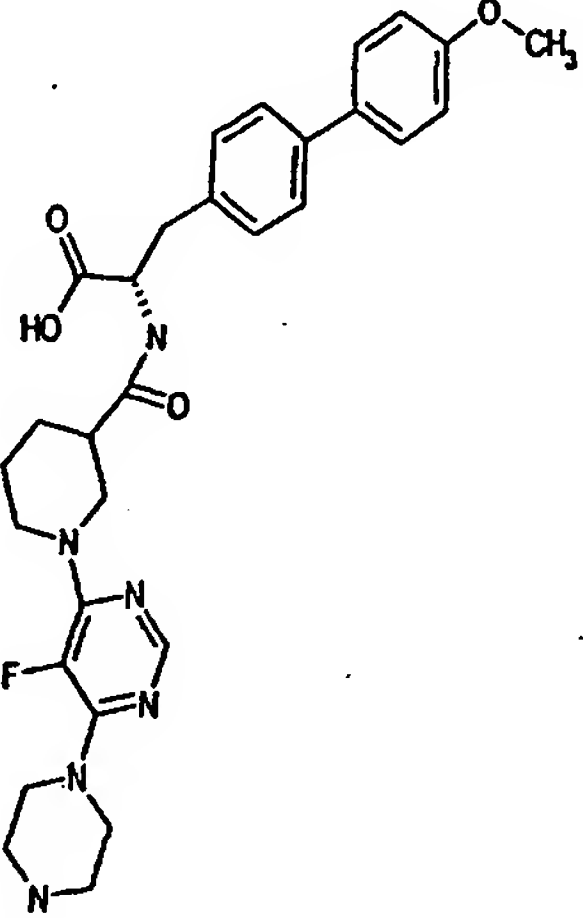
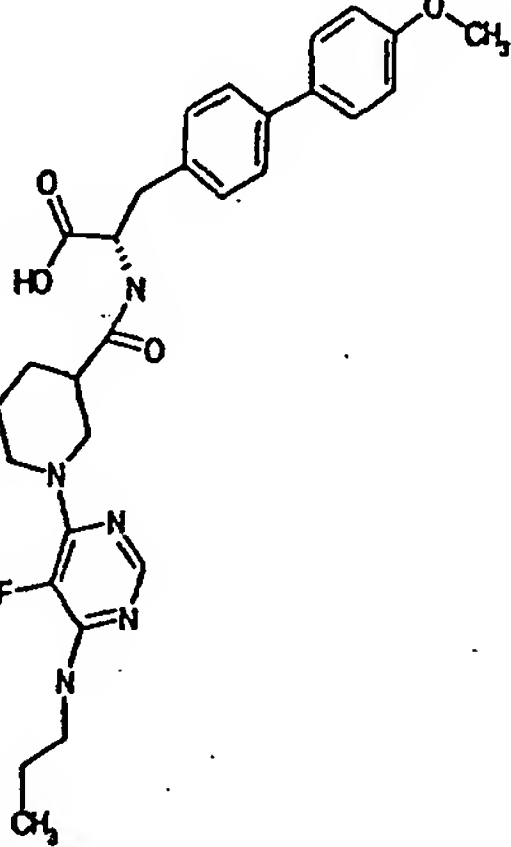
65

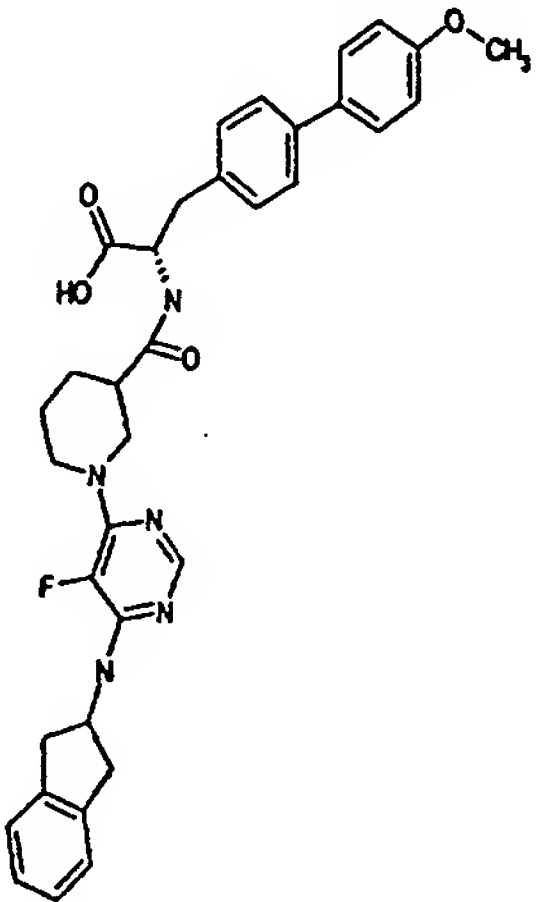
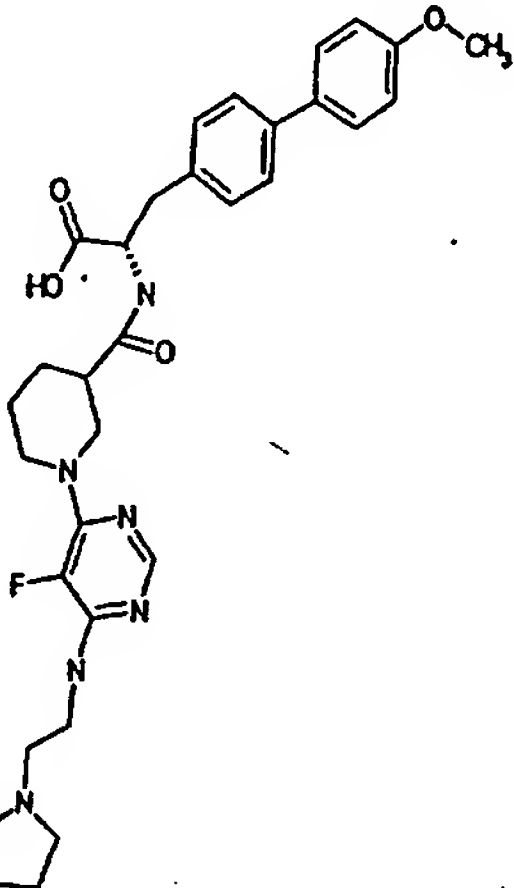
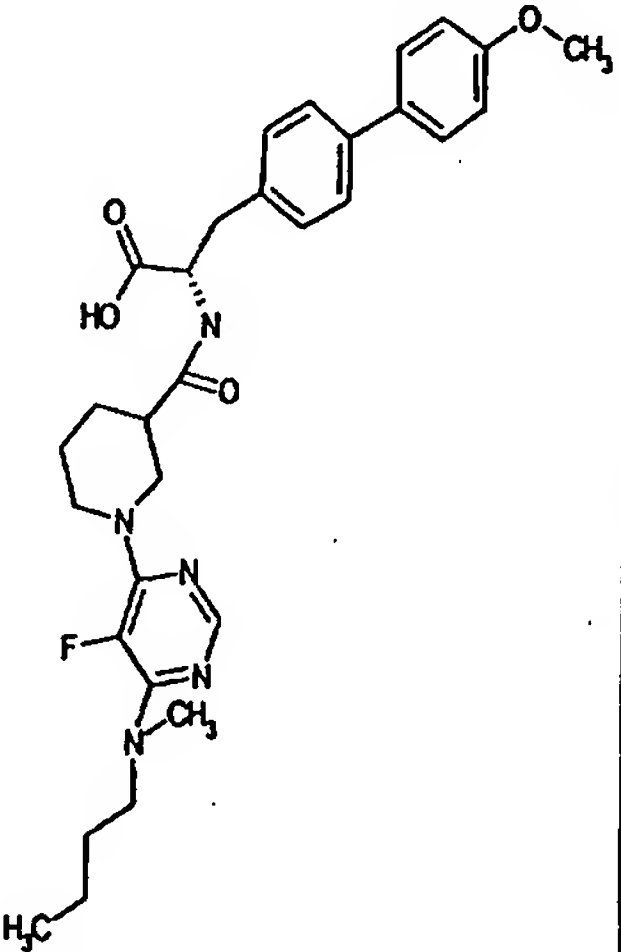
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	546,64	547	7,4 + 7,7	2.9
	519,62	520	8,9	2.10
	593,70	594	10,1 + 10,5	2.11

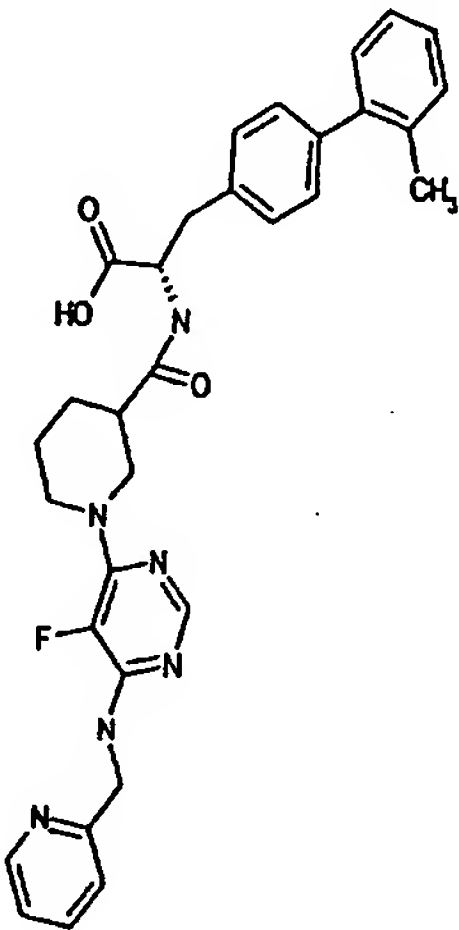
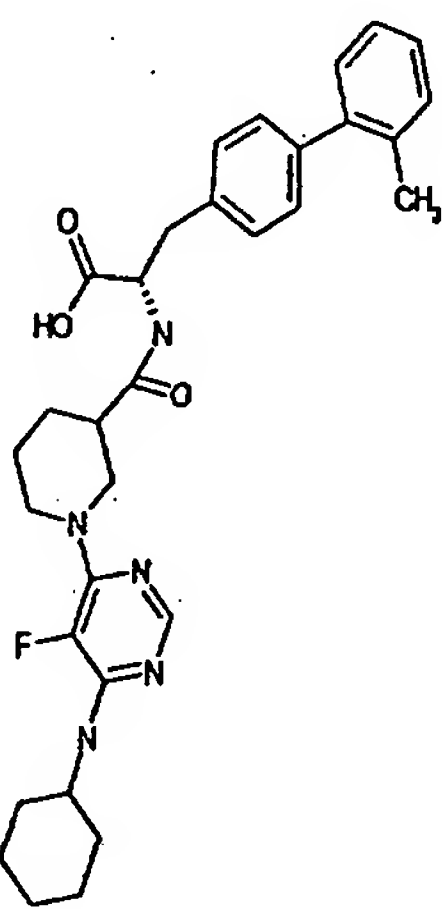
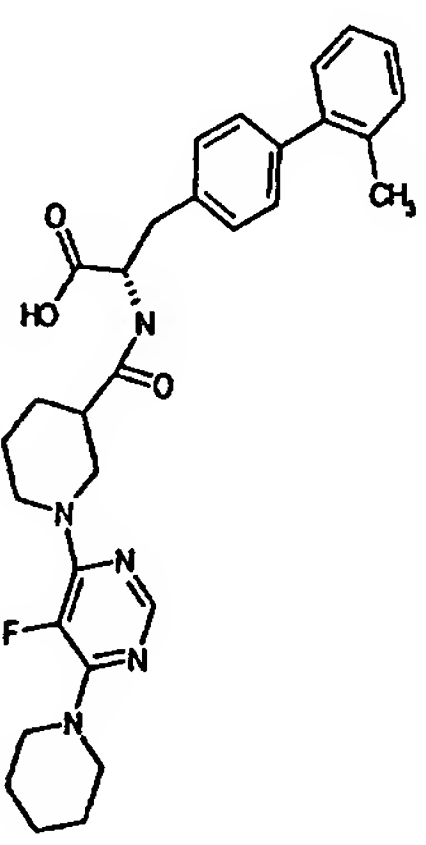
	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		574,70	575	7,7	2.12
10					
15					
20					
25		547,67	548	10,1	2.13
30					
35					
40					
45		584,65	585	7,2	2.14
50					
55					
60					

65

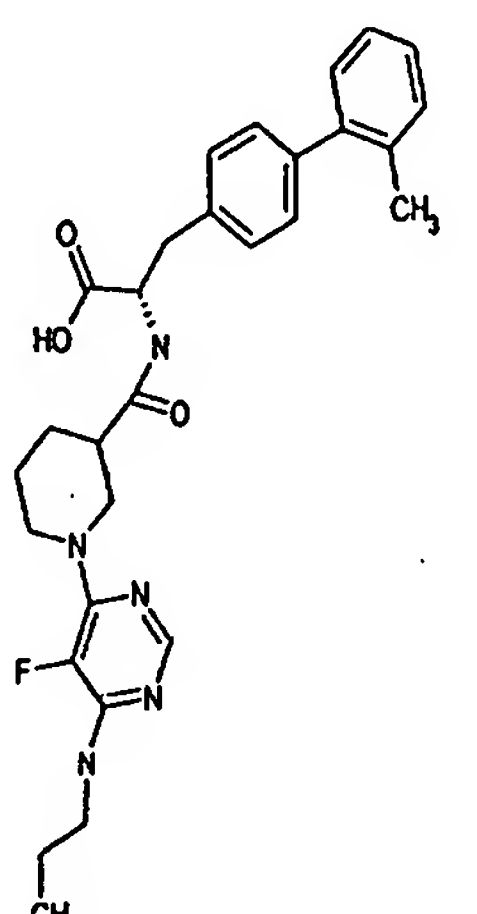
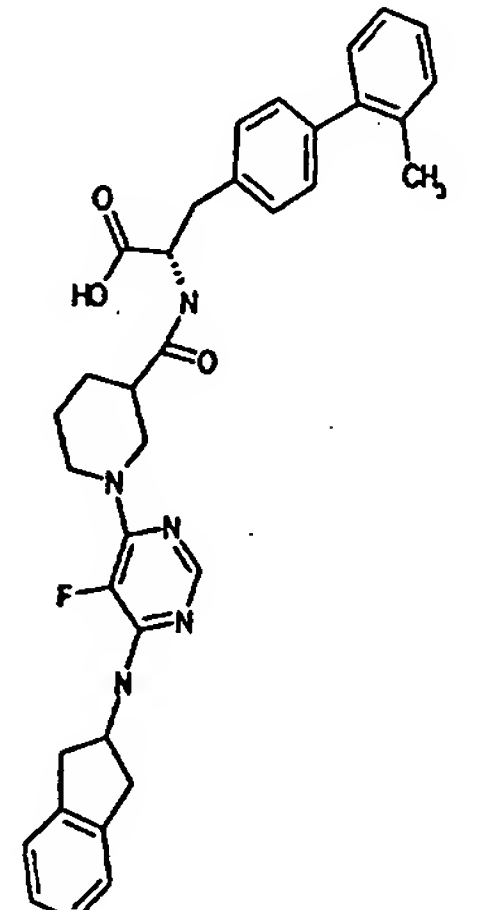
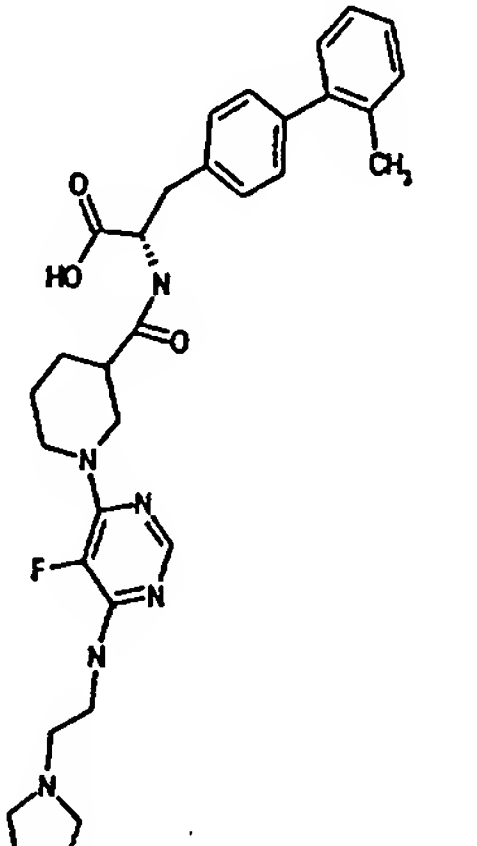
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	575,68	576	9,1	2.15
	561,65	562	9,1	2.16
	563,63	564	8,3	2.17

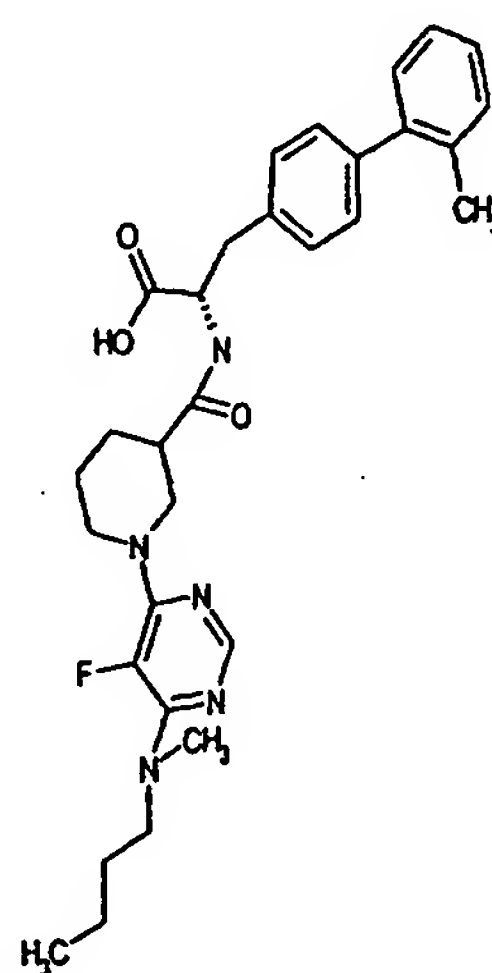
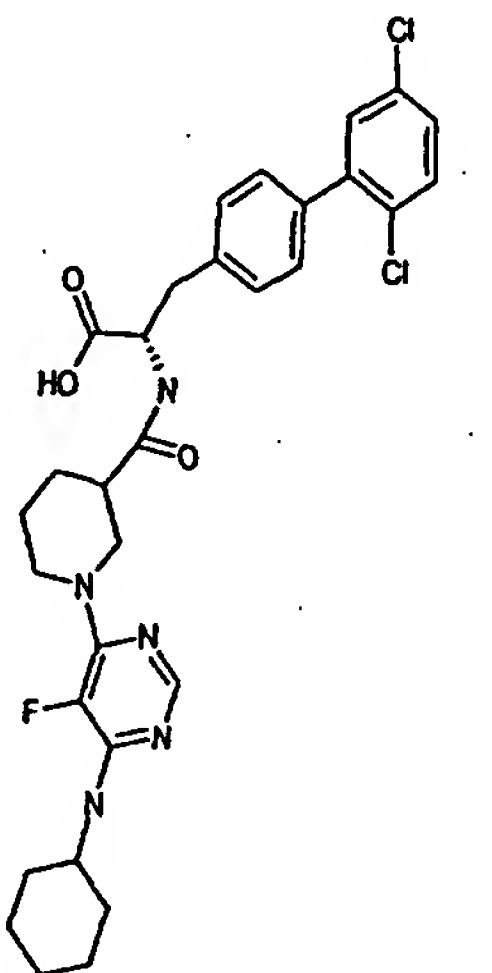
	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		597,69	598	9,7	2.18
10					
15					
20					
25		562,64	563	6,9	2.19
30					
35					
40					
45		535,62	536	8,2	2.20
50					
55					
60					

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	609,70	610	9,8	2.21
	590,70	591	7,1	2.22
	563,67	564	9,5	2.23

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		568,65	569	7,3	2.24
10					
15					
20					
25		559,68	560	9,6	2.25
30					
35					
40					
45		545,66	546	9,4	2.26
50					
55					
60					

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	547,63	548	8,8	2.27
	581,69	582	10,2 + 10,4	2.28
	546,64	547	6,8 + 7,3	2.29

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		519,62	520	8,4 + 8,7	2.30
10					
15					
20		593,70	594	9,8	2.31
25					
30					
35		574,70	575	7,2	2.32
40					
45					
50					
55					
60					

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
 <chem>CCCCN1C=NC2=C(F)N(C1)C2C3CCN(C3)C(=O)N[C@@H](C(=O)c4ccc(cc4)c5ccccc5C)c5ccccc5C</chem>	547,67	548	9,6	2.33
 <chem>C1CCC(CC1)N2C=NC3=C(F)N(C2)C3C4CCN(C4)C(=O)N[C@@H](C(=O)c5ccc(cc5)c6cc(Cl)cc(Cl)c6)c7ccccc7</chem>	614,55	615	10,3 + 10,6	2.34

5

10

15

20

25

30

35

40

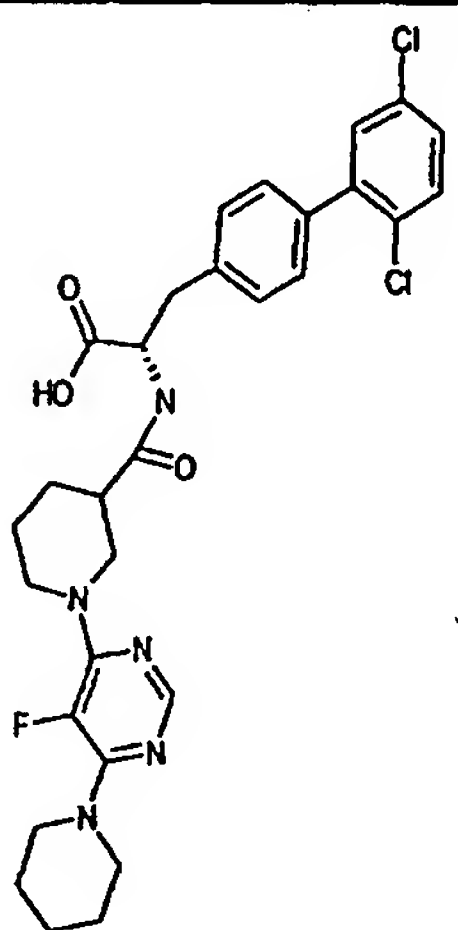
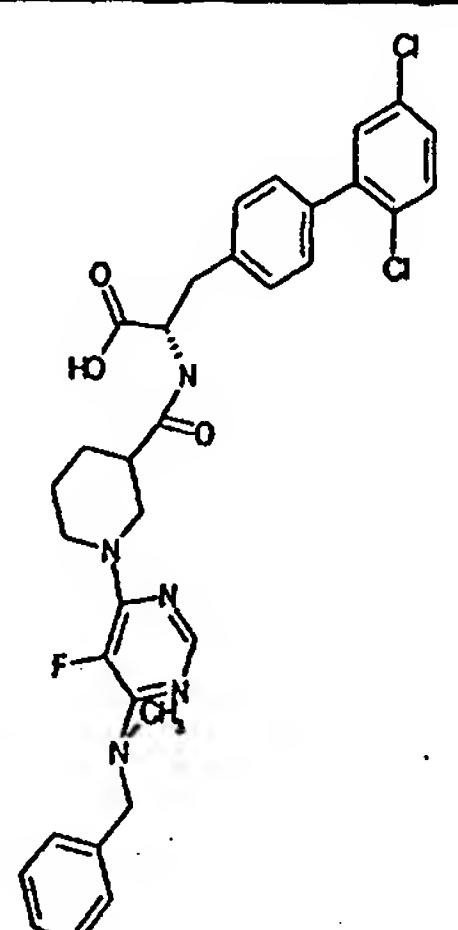
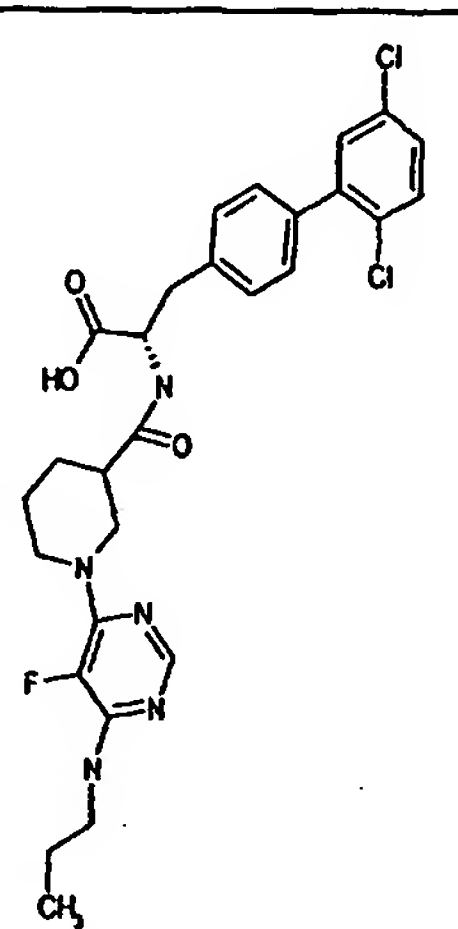
45

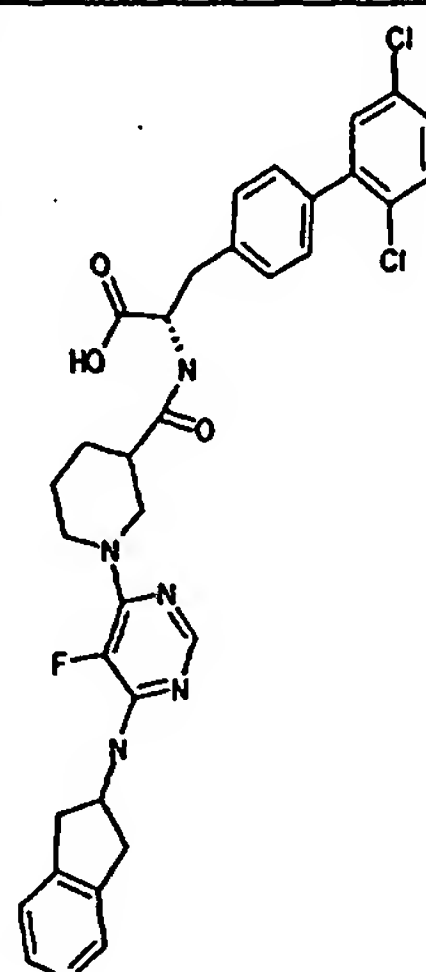
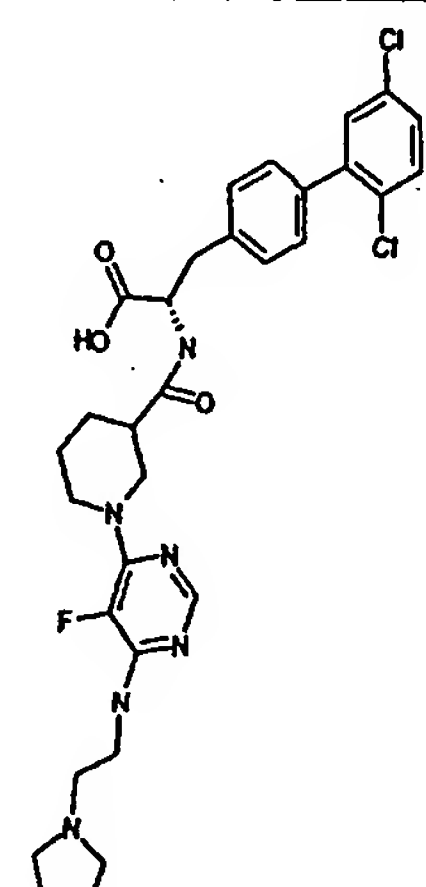
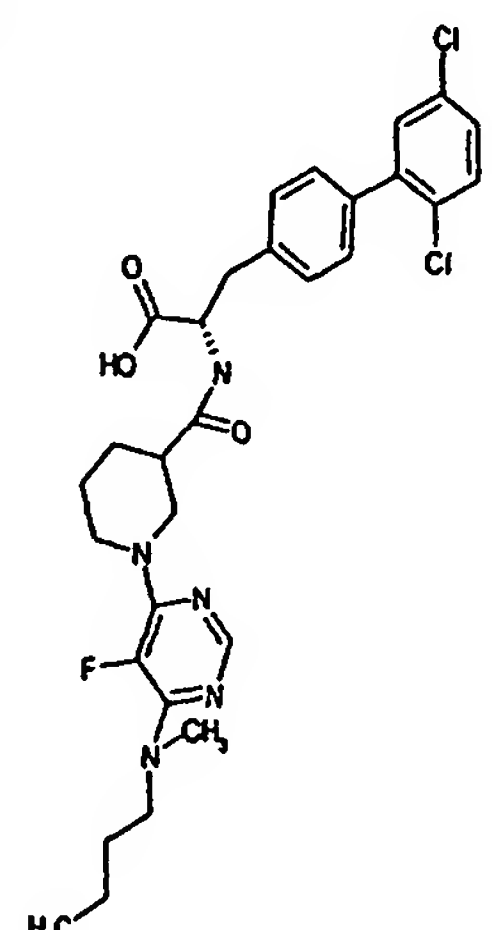
50

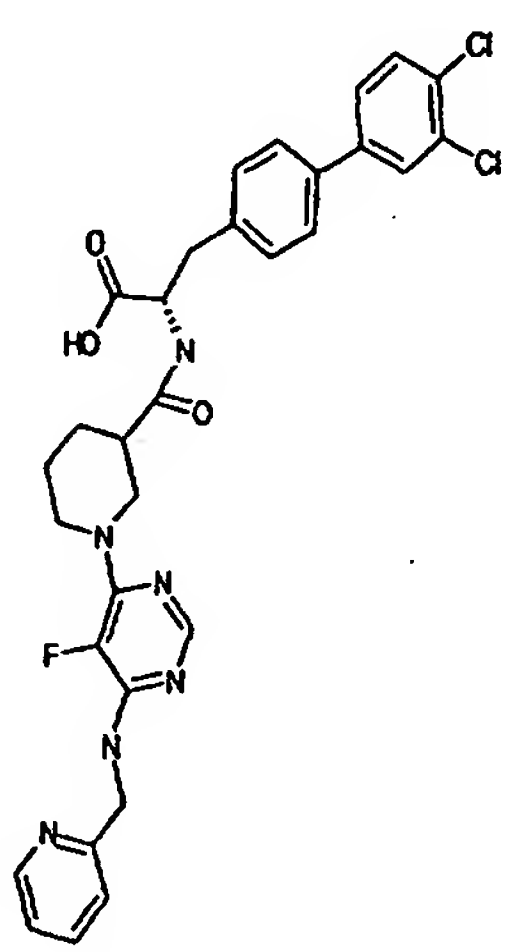
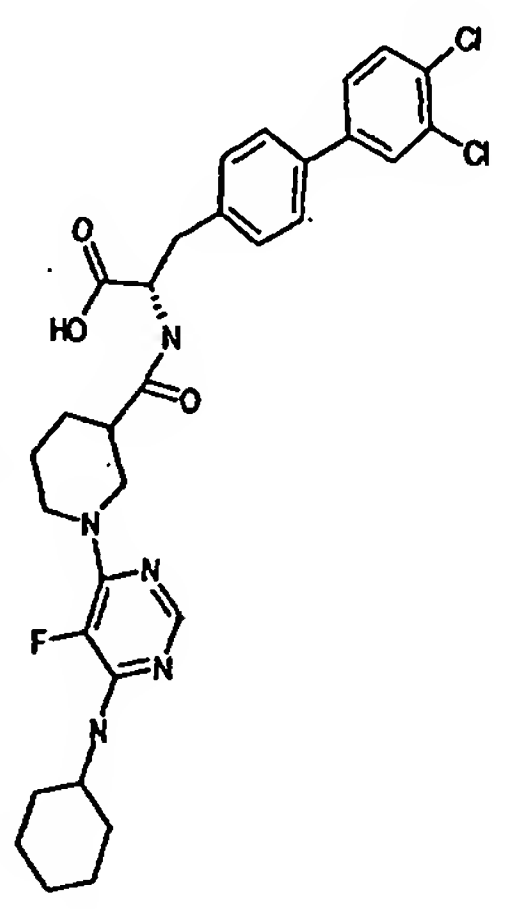
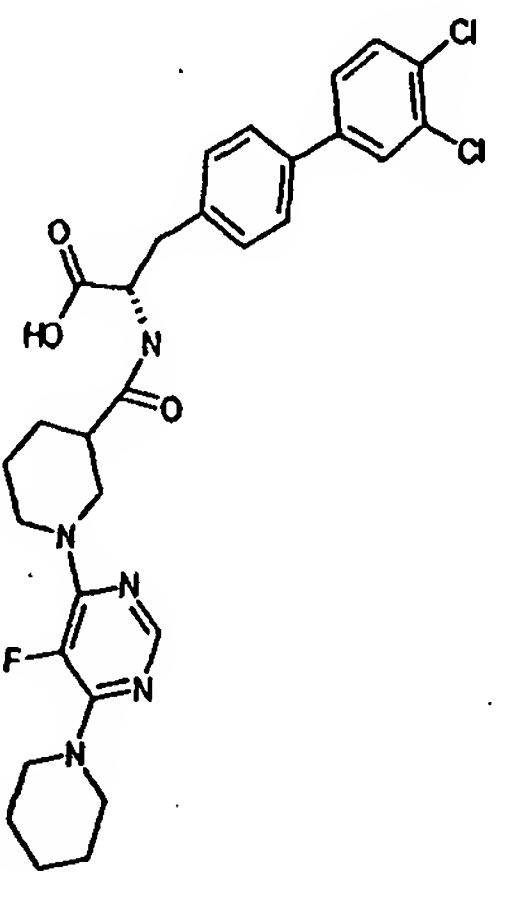
55

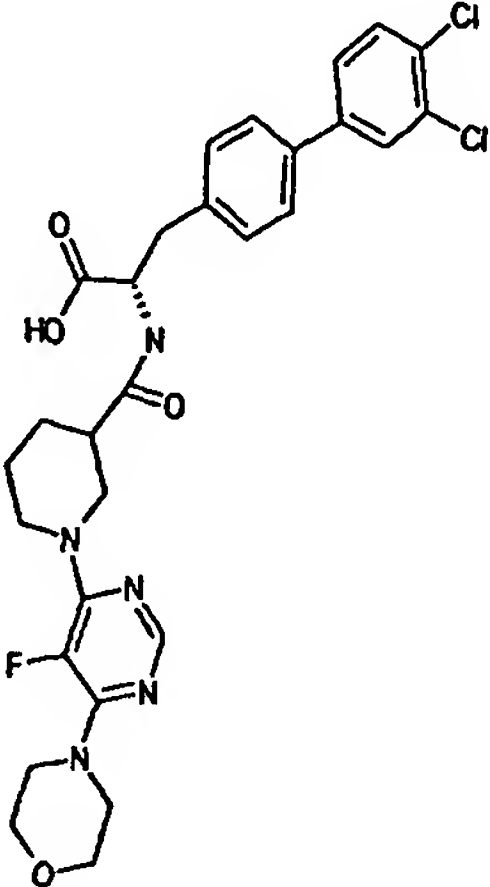
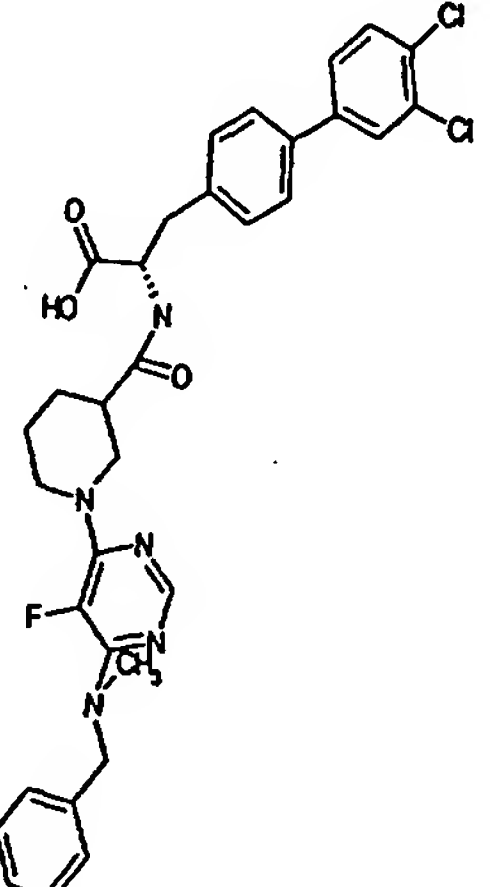
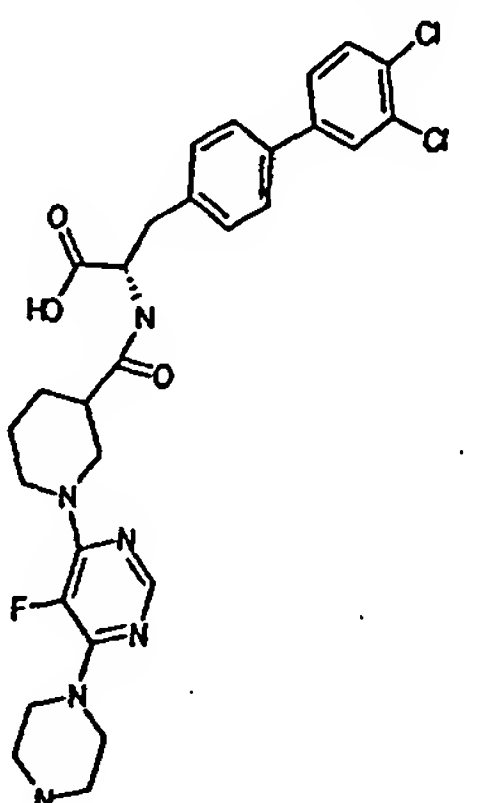
60

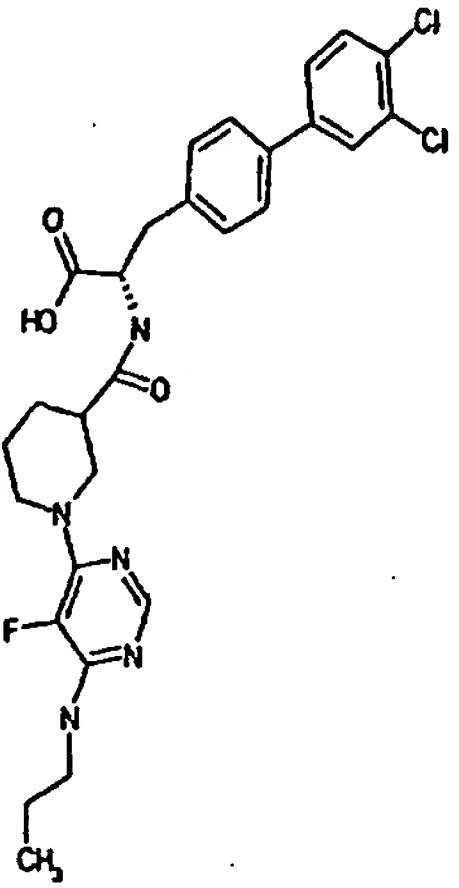
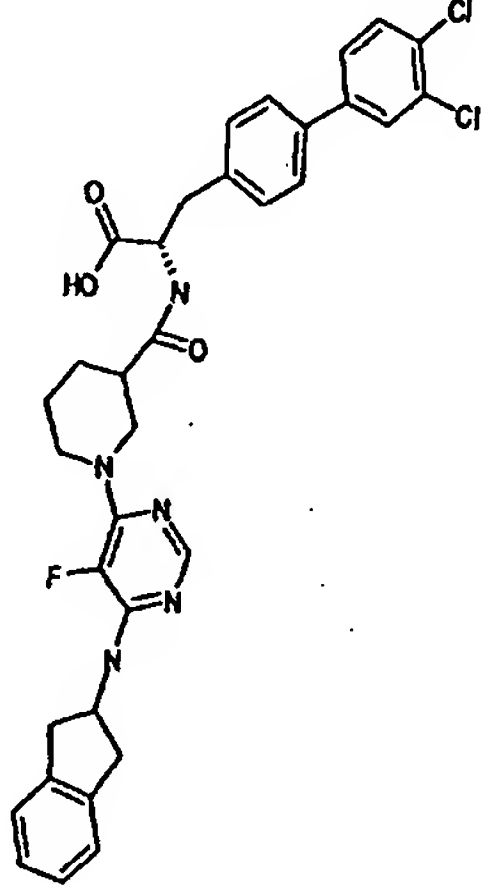
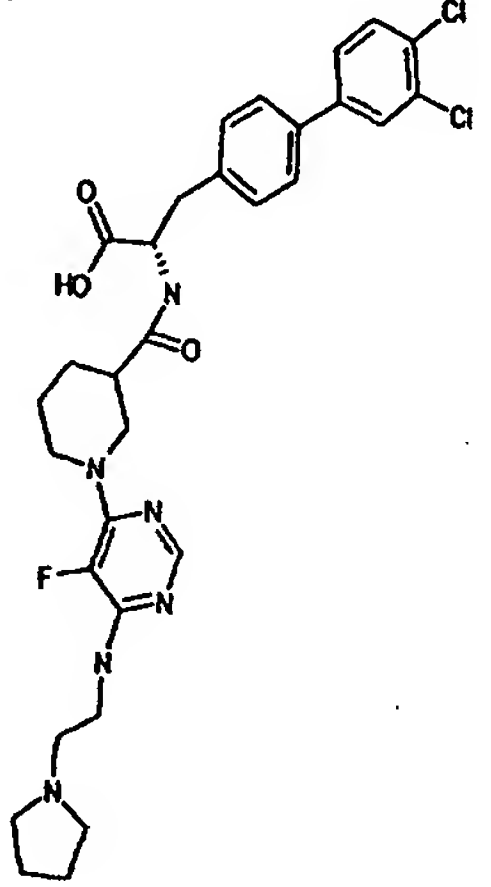
65

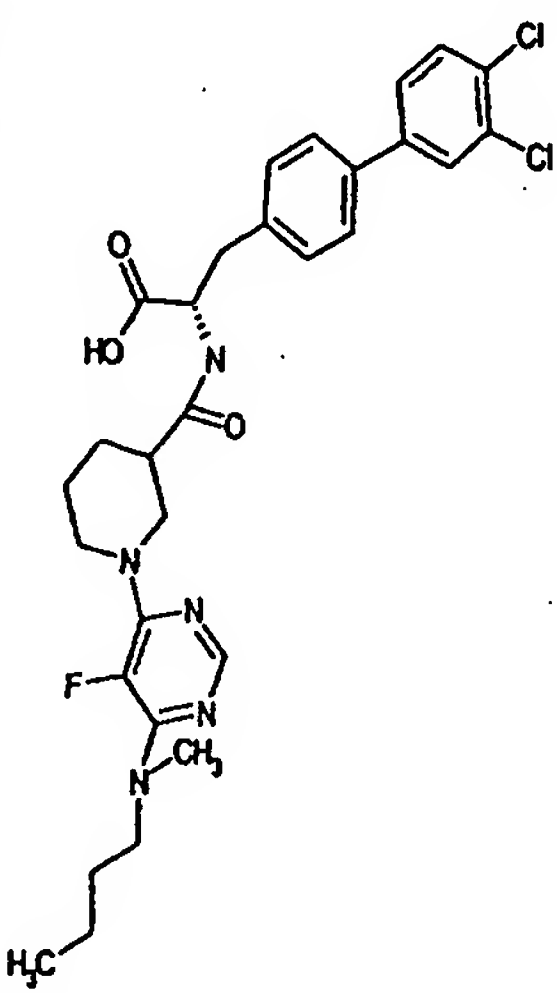
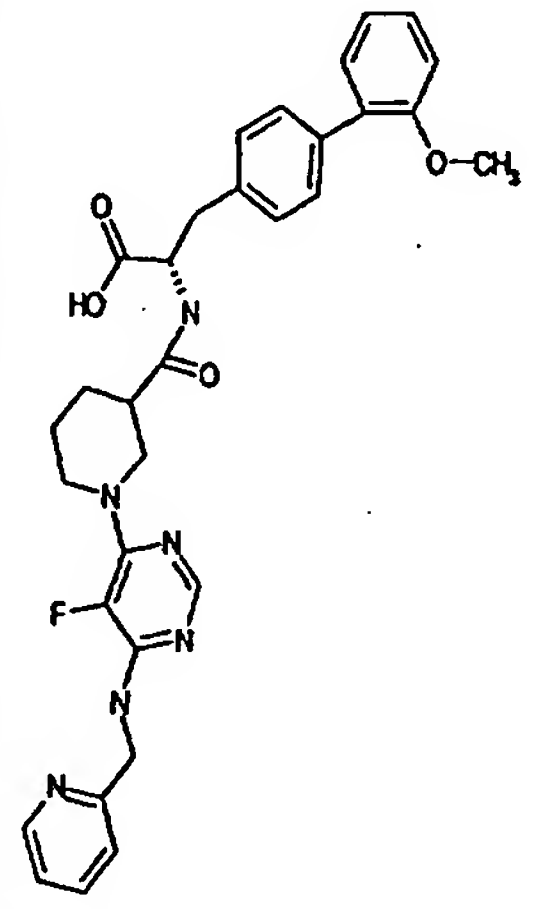
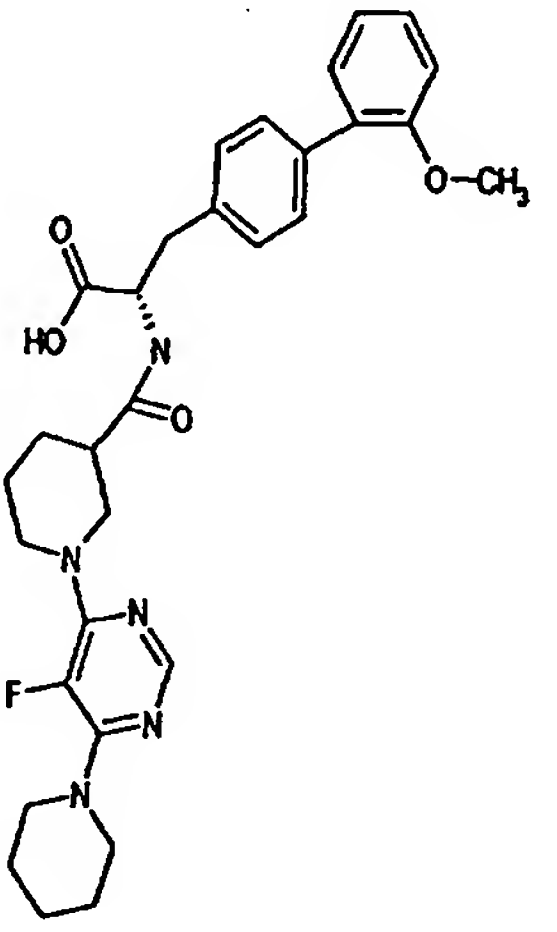
	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		600,52	601	10,3	2.35
10					
15					
20		636,55	637	10,9 + 11,0	2.36
25					
30					
35		574,48	575	9,4 + 9,6	2.37
40					
45					
50					
55					
60					

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	648,56	649	10,6 + 10,8	2.38
	629,56	630	7,9 + 8,5	2.39
	602,53	603	10,5 + 10,6	2.40

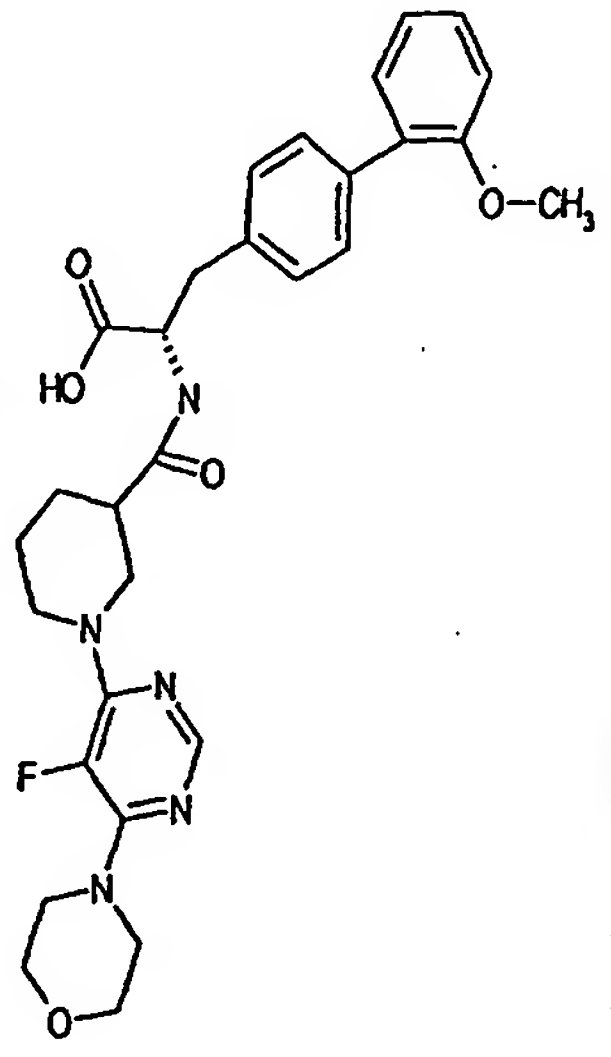
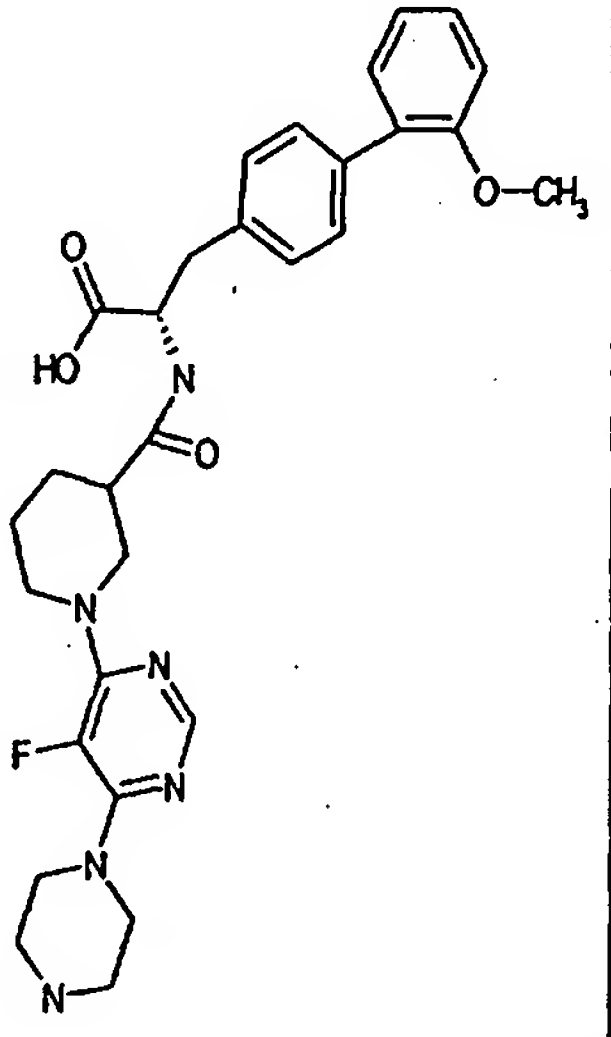
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	623,51	624	8,4 + 8,9	2.41
	614,55	615	10,4 + 10,7	2.42
	600,52	601	10,5 + 10,9	2.43

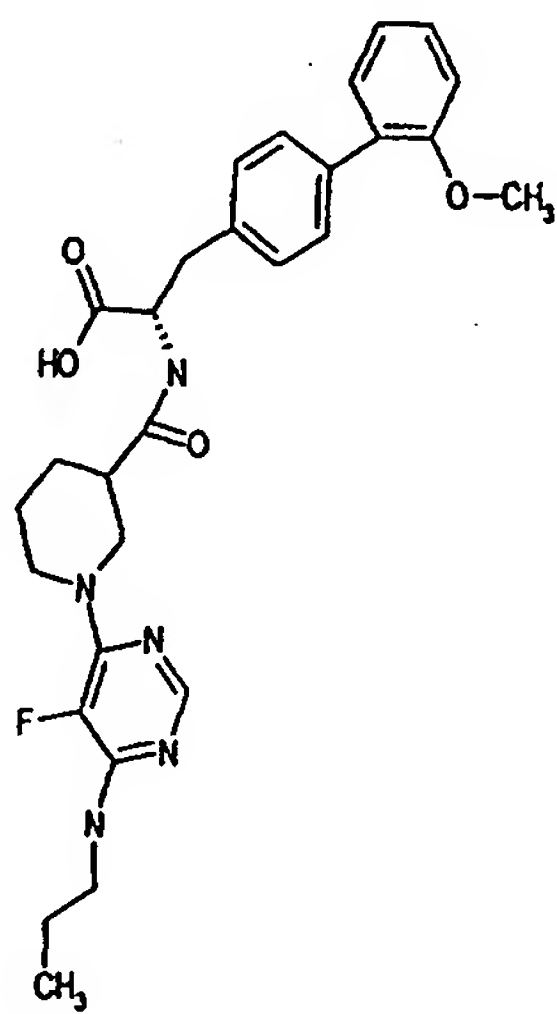
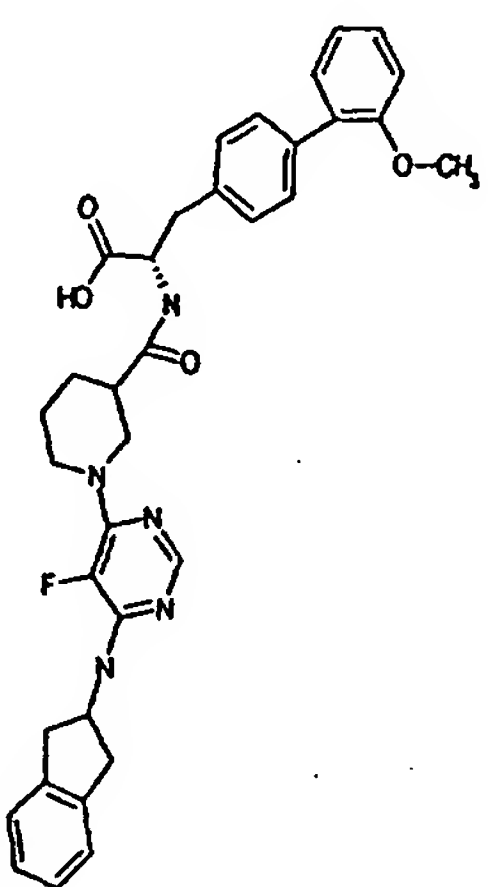
Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	602,49	603	9,9	2.44
	636,55	637	10,7 + 11,1	2.45
	601,51	602	7,9 + 8,5	2.46

	Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
5		574,48	575	9,4 + 10,1	2.47
10					
15					
20					
25		648,56	649	10,7 + 11,1	2.48
30					
35					
40					
45		629,56	630	8,3	2.49
50					
55					
60					

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	602,53	603	10,8 + 11,2	2.50
	584,65	585	7,0 + 7,6	2.51
	561,65	562	8,9 + 9,5	2.52

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	563,63	564	8,3 + 8,5	2.53
	562,64	563	6,5 + 6,9	2.54

Struktur	MG	MS-ESI	Rt (HPLC) [min]	Beispiel
	535,62	536	8,0 + 8,6	2.55
	609,70	610	9,5 + 9,7	2.56

5

10

15

20

25

30

35

40

45

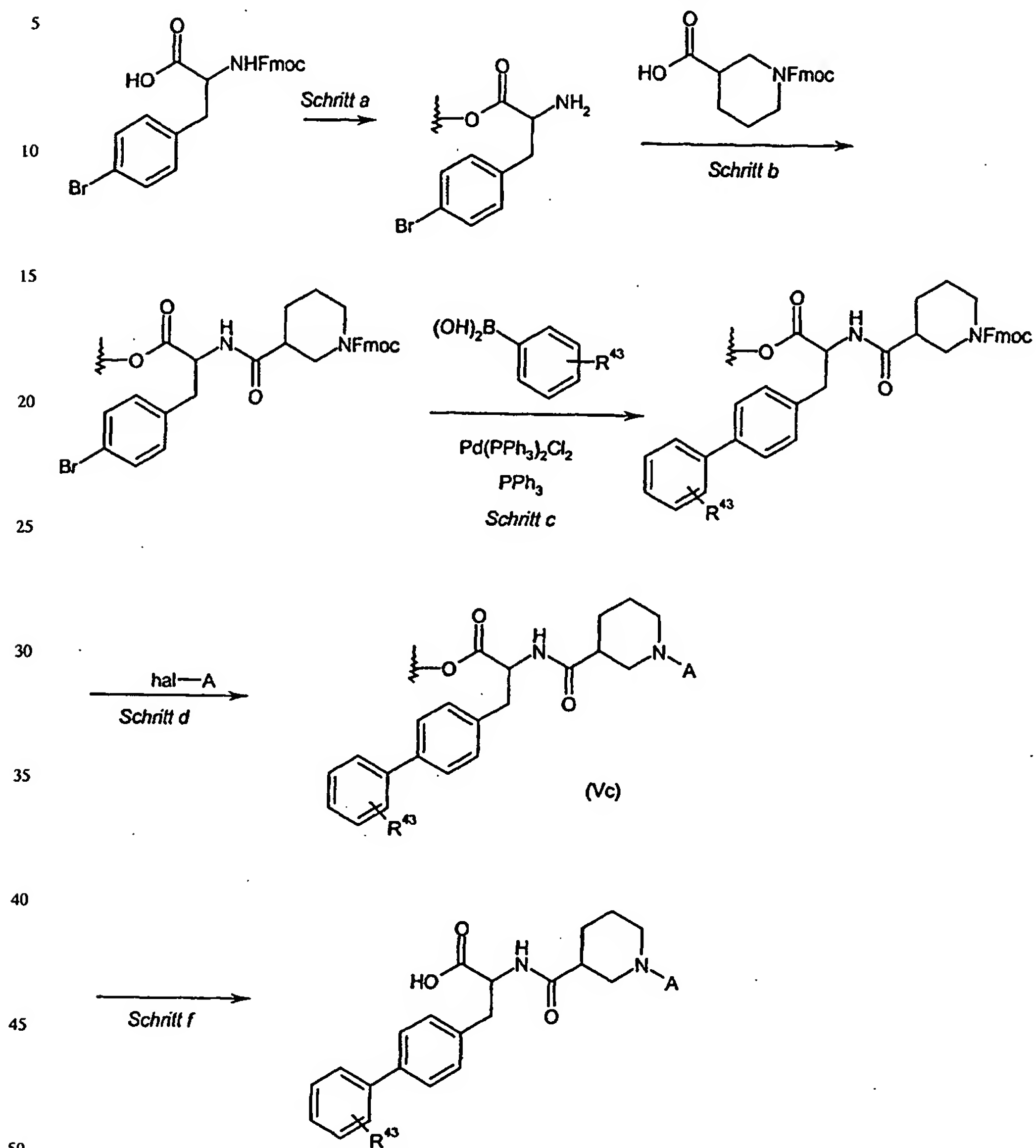
50

55

60

65

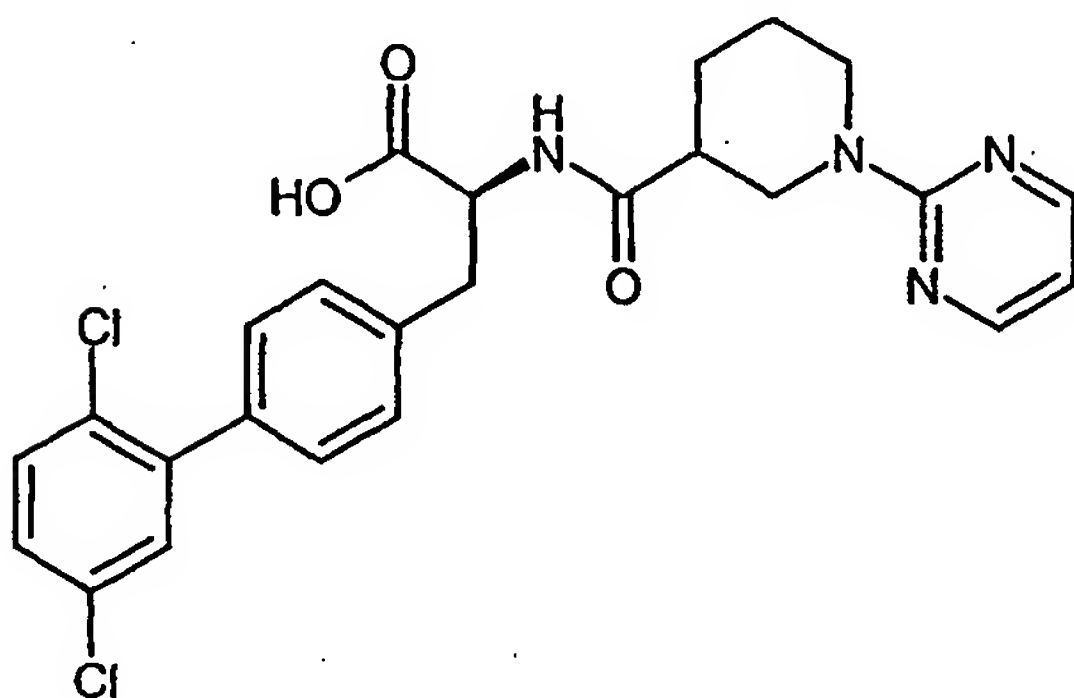
Allgemeines Syntheschema (für den Fall, daß A einfach durch Halogen substituiert ist)



In dem oben aufgeführten Schema steht hal für eine Abgangsgruppe wie z. B. ein Halogen, Tosyl, Mesyl oder Triflat.

Beispiel 3.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(2-pyrimidinyl)-3-piperidinyl]-carbonyl)amino)propionsäure



Schritt a

1,2 g Wang-Polystyrolharz (Rapp-Polymere, Tübingen; Beladung 0,96 mmol/g) werden in Dimethylformamid gequollen. Das Lösungsmittel wird abgesaugt, und eine Lösung von 957 mg (2S)-3-(4-Bromphenyl)-2-(9-fluorenylmethoxycarbonylamino)-propionsäure in 8 ml Dimethylformamid wird zugegeben. Nach 15minütigem Schütteln bei Raumtemperatur wird die Suspension mit 304 µl Pyridin und 478 mg 2,6-Dichlorbenzoylchlorid behandelt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Das Harz wird mit 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid behandelt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt b

Zu einer Lösung von 1,188 g (3R,S)-N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-piperidin-3-carbonsäure (Aminosäurereagens) in 7 ml Dimethylformamid werden 1,331 g α -(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat und 616 µl Diisopropylethylamin gegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten lang geschüttelt, und das Harz wird dann 4 Stunden lang bei Raumtemperatur mit dieser Lösung behandelt. Das Harz wird dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt c

Das Harz wird in 7 ml Xylol suspendiert, mit 1,414 g 2,5-Dichlorbenzylboronsäure (Boronsäurereagens) und einer Lösung von 1,571 g Natriumcarbonat in 7 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. 217 mg Bis-(triphenylphosphan)-palladium(II)-chlorid und 162 mg Triphenylphosphan werden dann zugegeben, und die Mischung wird über Nacht bei 85°C gerührt. Das Harz wird dann mit Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1, 0,25 M wäßriger Salzsäure, Wasser, Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Schritt d

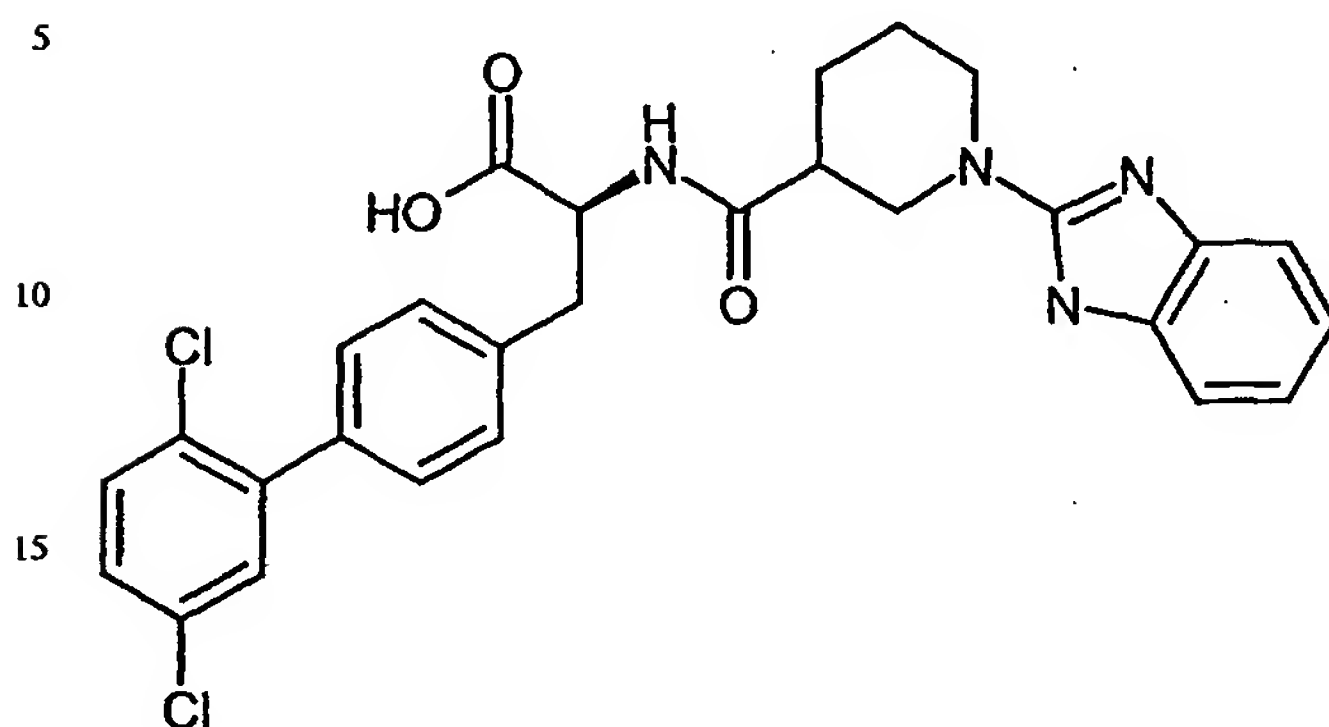
Das Harz wird mit 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid versetzt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann wird mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen. Das Harz wird mit einer Lösung von 600 µl Diisopropylethylamin in 6 ml Dimethylformamid und einer Lösung von 1,956 g 2-Chlorpyrimidin (Halogen-Heterozyklusreagens) in 6 ml Dimethylformamid versetzt. Es wird über Nacht bei 85°C (Reaktionsbedingungen) geschüttelt. Das Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran, Dichlormethan gewaschen.

Schritt f

Zur Abspaltung des Produktes wird das Harz 1 Stunde lang mit 10 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan 1 : 1 geschüttelt und abfiltriert. Das Filtrat wird konzentriert. Dies ergibt 98 mg der Titelverbindung.
Massenspektrometrie (ESI): 500
Retentionszeit (HPLC): 9,9.

Beispiel 3.2

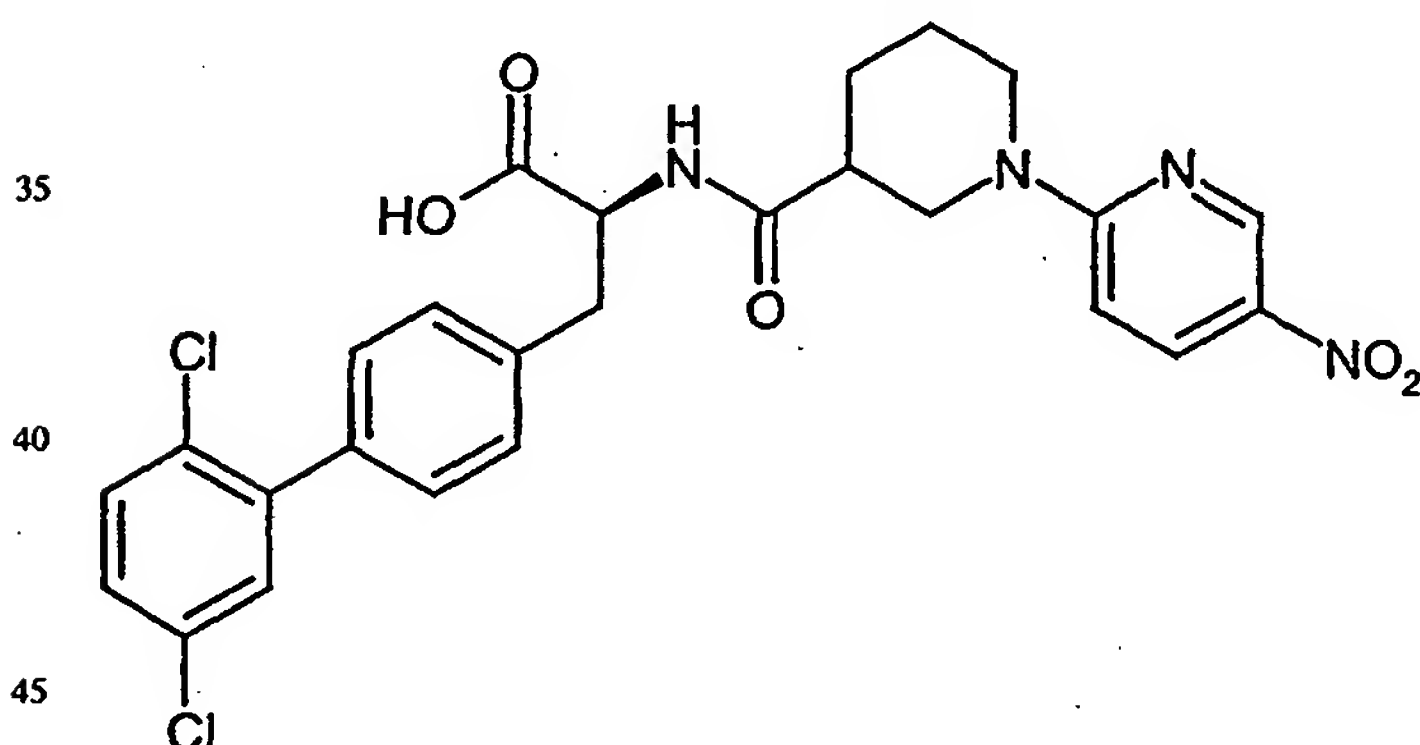
(2S)-2-([1-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure



(2S)-2-([1-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure wird gemäß der Vorschrift von Beispiel 3.1 dargestellt, mit der Ausnahme, daß 2-Chlor-1H-benzimidazol anstelle von 2-Chlorpyrimidin als Halogen-Heterozyklusreagens bei 105°C über Nacht (Reaktionsbedingungen) verwendet wird. Massenspektrometrie (ESI): 538
Retentionszeit (HPLC): 8,8 + 8,9.

Beispiel 3.3

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(5-nitro-2-pyridinyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)propionsäure



(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(5-nitro-2-pyridinyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)propionsäure wird gemäß der Vorschrift von Beispiel 3.1 dargestellt, mit der Ausnahme, daß 2-Chlor-5-nitro-pyridin anstelle von 2-Chlorpyrimidin als Halogen-Heterozyklusreagens verwendet wird. Massenspektrometrie (ESI): 544
Retentionszeit (HPLC): 10,9 + 11,2.

In Vitro Assay: Adhäsion von Jurkatzellen an immobilisiertem VCAM-1

(Domänen 1-3)

Darstellung von fluoreszenzmarkierten Jurkatzellen

Jurkatzellen (American Type Culture Collection, Clone E6-1, ATCC TIB-152) wurden in RPMI 1640-Medium (Niken Bio Medical Laboratory, CM1101), das mit 10% fötalem Rinderserum (Hyclone, A-1119-L), 100 U/ml Penicillin (Gibco BRL, 15140-122) und 100 µg/ml Streptomycin (Gibco BRL, 15140-122) angereichert war, in einem befeuchteten Inkubator bei 37°C mit 5% CO₂ kultiviert.

Die Jurkatzellen wurden mit phosphatausgewogener Lösung (PBS, Nissui, 05913), die 25 µM (5- und -6)-Carboxy-fluoresceindiaceat, Succinimidylester (CFSE, Dojindo Laboratories, 345-06441) enthielt, 20 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert, wobei alle 5 Minuten sanft umgeschwenkt wurde. Nach Zentrifugieren bei 1000 U/min für 5 min wurde das Zellpellet mit Adhäsionsassaypuffer bei einer Zelldichte von 2×10^6 Zellen/ml resuspendiert. Der Adhäsions-

assaypuffer enthielt 24 mM Tris-HCl (pH 7,4), 137 mM NaCl, 27 mM KCl, 4 mM Glucose, 0.1% Rinderserumalbumin (BSA, Sigma, A9647) und 2 mM $MnCl_2$.

Darstellung von VCAM-1 (extrazelluläre Domänen 1-3)

Komplementäre DNA (cDNA), die die 7-Domänenform von VCAM-1 codiert (GenBank accession #M60335), wurde unter Verwendung von Rapid-Screen™ cDNA-Bibliothekstäfeln (OriGene Technologies, Inc) beim Takara Gene Analysis Center (Shiga, Japan) gewonnen. Bei den verwendeten Primern handelte es sich um 5'-CCA AGG CAG AGT ACG CAA AC-3' (sense) und 5'-TGG CAG GTA TTA TTA AGG AG-3' (antisense). PCR-Amplifikation der 3-Domänen-VCAM-1 cDNA wurde unter Verwendung von Pfu DNA-Polymerase (Stratagene) mit den folgenden Primersätzen erhalten: (U-VCAMd1-3) 5'-CCA TAT GGT ACC TGA TCA ATT TAA AAT CGA GAC CAC CCC AGA A-3'; (L-VCAMd1-3) 5'-CCA TAT AGC AAT CCT AGG TCC AGG GGA GAT CTC AAC AGT AAA-3'. Der PCR-Zyklus war 45 sec bei 94°C, 45 sec bei 55°C, 2 min bei 72°C, wobei 15 Zyklen durchgeführt wurden. Nach Reinigung des PCR-Produktes wurde das Fragment mit KpnI-AvrII verdaut. Das verdaute Fragment wurde in pBluescript IISK(-) (Stratagene) ligiert, welches durch Verdauen mit KpnI-XhoI linearisiert wurde. Der Ligation folgte Transformation zu einem Dam/Dcm methylassfreien E. coli-Stamm SCS110 (Stratagene), wodurch man das Donorplasmid pH 7 erhielt. Um das VCAM-1-Molekül in den sekretorischen Pfad der Insektenzelle zu dirigieren, wurde die VCAM-1-codierende Sequenz mit einer Signalpeptidsequenz von Bienenmelittin fusioniert. Das so erhaltene fusionierte Melittin-VCAM wurde in der richtigen Orientierung in den Baculoviruspolyhedrinpromoter eingefügt. Der die erste 3-Domänenform VCAM-1 (pH 10) enthaltende Baculovirus-Transfervektor wurde durch Ligieren eines durch Verdauen mit AvrII/Klenow/BclI erhaltenen 0,9 kb-Fragmentes von pH 7 mit durch SalI/Klenow/BamHI verdaulichem pMelBacB (Invitrogen) konstruiert. Rekombinante Baculoviren erhielt man unter Verwendung von Bac-N-Blue™ Transfection kit (Invitrogen) unter Befolgung der Anweisungen des Herstellers. Das rekombinante Virus wurde durch 5-6 Tage lange Infektion in High-Five™-Insektenzellen vermehrt, und der Virustiter wurde durch einen Plaque-Assay bestimmt.

Die High-Five™-Insektenzellen wurden in einem konischen 225-ml-Röhrchen durch 5minütiges Zentrifugieren bei 1000 U/min pelletisiert. Der Überstand wurde verworfen, und das Pellet wurde dann in 1.5×10^9 pfu (MOI = 5) einer hochtitrigen Viruslösung resuspendiert und anschließend 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Zellen wurden abermals pelletisiert und einmal in frischem Express Five™ serumfreiem Medium gewaschen. Die Zellen wurden abermals pelletisiert und schließlich in 200 ml frischem Express Five™-Medium resuspendiert, in eine 1,000 ml-Schüttelflasche überführt und in einem Schüttler 48 Stunden lang bei 27°C, 130 U/min inkubiert, wonach der Überstand der Kultur abgenommen wurde. Die Reinigung der 3-Domänenform von VCAM-1 aus dem Kulturüberstand erfolgte durch einstufige Anionenaustauschchromatographie. Die Proteinkonzentration wurde unter Verwendung des Coomassie-Proteinassayreagens (Pierce) gemäß den Anweisungen des Herstellers bestimmt.

Anfertigung der Mikrotiterplatten

Rekombinantes humanes VCAM-1 (extrazelluläre Domänen 1-3) wurde zu 0,5 µg/ml in PBS gelöst. Jede Vertiefung der Mikrotiterplatten (Nalge Nung International, Fluoronung Cert, 437958) wurde mit 100 µl Substrat oder, zur Hintergrundkontrolle, nur mit Puffer 15 Stunden lang bei 4°C beschichtet. Nach Verwerfen der Substratlösung wurden die Vertiefungen mit 150 µl/Vertiefung Blockierlösung (Kirkegaard Perry Laboratories, 50-61-01) 90 Minuten lang blockiert. Die Platte wurde mit Waschpuffer, enthaltend 24 mM Tris-HCl (pH 7,4), 137 mM NaCl, 27 mM KCl und 2 mM $MnCl_2$, unmittelbar vor Zugabe der Jurkatzellen und VLA-4-Inhibitor enthaltenden Assaylösung gewaschen.

Assaymethode

Bei einer Konzentration von 3 µM oder bei verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 0,0001 µM bis 10 µM unter Verwendung einer Standard-5-Punkt-Reihenverdünnung wurden markierte Jurkatzellen 30 Minuten lang bei 37°C mit jeder der Testverbindungen inkubiert. Die Assaylösung wurde bei einer Zelldichte von 2×10^5 Zellen pro Vertiefung auf die mit VCAM-1 beschichteten Platten übertragen und 1 Stunde lang bei 37°C inkubiert. Die nichtanhaftenden Zellen wurden durch 3-maliges Waschen der Platten mit Waschpuffer entfernt. Die anhaftenden Zellen wurden durch Zugabe von 1% Triton X-100 (Nacalai Tesque, 355-01) aufgebrochen. Das freigesetzte CFSC wurde durch Fluoreszenzmessung in einem Fluorometer (Wallac, ARVO 1420 multilabel counter) quantifiziert.

Die Adhäsion von Jurkatzellen an VCAM-1 wurde analysiert durch die prozentuale Bindung, berechnet über die Formel:

$$[(FTB-FBG) - (FTS-FBG)] / (FTB-FBG) \times 100 = \% \text{ Bindung,}$$
 wobei FTB für die Fluoreszenzgesamtintensität von mit VCAM-1-beschichteten Vertiefungen ohne Testverbindung; FGB für die Fluoreszenzintensität von Vertiefungen ohne VCAM-1 und FTS für die Fluoreszenzintensität von die erfindungsgemäße Testverbindung enthaltenden Vertiefungen steht.

Die IC_{50} -Werte lassen sich dann aus der resultierenden prozentualen Bindung errechnen, wenn man 100% Bindung mit 100% Adhäsion, 0% Inhibition gleichsetzt.

Die Testergebnisse wurden in den folgenden Tabellen 4 bis 7 gezeigt. Die Daten entsprechen den Verbindungen, wie sie durch die Festphasensynthese erhalten wurden, und somit Reinheiten von ungefähr 40-90%.

Aus praktischen Gründen sind die Verbindungen wie folgt in vier Aktivitätsklassen eingeteilt:

$IC_{50} = A \leq 0,5 \mu M < B \leq 2 \mu M < C \leq 10 \mu M < D$

DE 199 62 936 A 1

Tabelle 4

	Beispiel	IC ₅₀
	1.1	A
5	1.2	C-D
	1.3	B
	1.4	B
	1.5	A
	1.6	A
10	2.1	A
	2.2	A
	2.3	A

Tabelle 5

	Beispiel	IC ₅₀
15	1.7	C-D
	1.8	C-D
20	1.9	C-D
	1.10	C-D
	1.11	C-D
	1.12	C-D
	1.13	C-D
25	1.14	C-D
	1.15	C-D
	1.16	C
	1.17	C-D
	1.18	C-D
30	1.19	C-D
	1.20	C-D
	1.21	C-D
	1.22	C-D
	1.23	C-D
35	1.24	C-D
	1.25	C-D
	1.26	B
	1.27	C-D
	1.28	C-D
40	1.29	C-D
	1.30	C-D
	1.31	C
	1.32	C
	1.33	C-D
45	1.34	C-D
	1.35	C-D
	1.36	C-D
	1.37	B
	1.38	C-D
50	1.39	B
	1.40	C-D
	1.41	C-D
	1.42	B-C
	1.43	C-D
55	1.44	C-D
	1.45	C-D
	1.46	C
	1.47	C-D
	1.48	C
60	1.49	C-D
	1.50	C
	1.51	C-D
	1.52	C-D
	1.53	C-D
65	1.54	C

DE 199 62 936 A 1

Tabelle 6

Beispiel	IC ₅₀	
1.55	C-D	
1.56	B	5
1.57	C-D	
1.58	C-D	
1.59	C-D	
1.60	C-D	
1.61	C-D	10
1.62	C-D	
1.63	C-D	
1.64	C-D	
1.65	C-D	
1.66	C-D	15
1.67	C-D	
1.68	C-D	
1.69	C-D	
1.70	C-D	
1.71	C-D	20
1.72	C-D	
1.73	C-D	
1.74	C-D	
1.75	C-D	
1.76	C-D	25
1.77	C-D	
1.78	C-D	
1.79	C-D	
1.80	C-D	
1.81	C-D	30
1.82	C-D	
1.83	C-D	
1.84	C-D	
1.85	B	
1.86	C	35
1.87	B	
1.88	C	
1.89	C-D	
1.90	C-D	
1.91	C-D	40
1.92	C-D	
1.93	C-D	
1.94	C-D	
1.95	C-D	
1.96	C-D	45
1.97	C	
1.98	C	
1.99	C-D	
1.100	C-D	
1.101	C-D	50
1.102	C-D	
1.103	C-D	
1.104	A	
1.105	C-D	
1.106	C-D	55
1.107	C-D	
1.108	C-D	
1.109	C-D	
1.110	C-D	
1.111	C-D	60

Tabelle 7

Beispiel	IC ₅₀	
2.4	C	65
2.5	C-D	

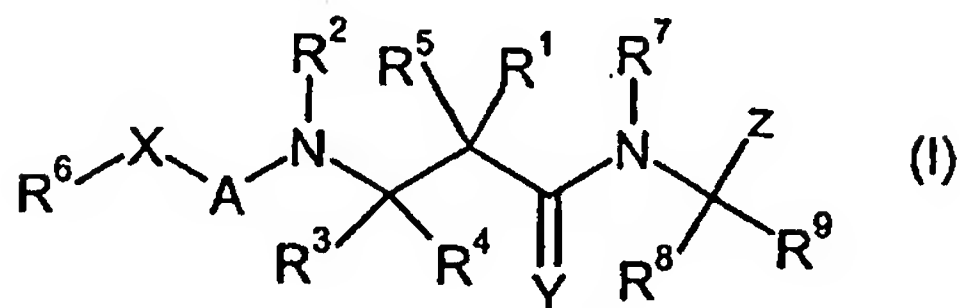
Beispiel	IC ₅₀
2.6	C-D
2.7	C-D
2.8	C-D
5 2.9	B-C
2.10	C-D
2.11	C-D
2.12	C-D
2.13	C-D
10 2.14	C-D
2.15	C-D
2.16	C-D
2.17	C-D
2.18	C-D
15 2.19	C-D
2.20	C-D
2.21	C-D
2.22	C-D
2.23	C-D
20 2.24	C-D
2.25	C-D
2.26	C-D
2.27	C-D
2.28	C-D
25 2.29	C-D
2.30	C
2.31	C-D
2.32	C-D
2.33	C-D
30 2.34	C
2.35	C-D
2.36	C-D
2.37	C-D
2.38	C-D
35 2.39	B
2.40	A-B
2.41	C-D
2.42	C-D
2.43	C-D
40 2.44	C-D
2.45	C-D
2.46	C-D
2.47	C-D
2.48	C-D
45 2.49	C-D
2.50	C-D
2.51	B
2.52	C-D
2.53	C
50 2.54	A
2.55	A
2.56	B-C

55

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

60



65

in welcher

R¹ für Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, C₂-C₁₀ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₃-C₇ Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R¹⁰ substituiert sein kann

und der weiterhin einfach durch C₃-C₇ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R¹⁰ substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R¹⁰ für C₁-C₄ Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR¹¹, -SR¹¹, NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹¹, S(O)R¹¹, -SO₂R¹¹, -CO₂R¹¹, -OC(O)R¹¹, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹¹, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹¹SO₂R¹¹, -NR¹¹C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹¹C(O)OR¹¹, -OC(O)NR¹³R¹⁴, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht, 5

wobei

R¹¹ für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Phenyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und 10

wobei

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl stehen, 15

oder

R¹³ und R¹⁴ zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R¹³ und R¹⁴ gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält, 15

R² für Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, C₂-C₁₀ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₃-C₇ Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R¹⁵ substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C₃-C₇ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R¹⁵ substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht, 20

wobei

R¹⁵ für C₁₋₄ Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR¹⁶, -SR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, -C(O)R¹⁶, S(O)R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -CO₂R¹⁶, -OC(O)R¹⁶, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶C(O)R¹⁶, -SO₂NR¹⁷R¹⁸, NR¹⁶SO₂R¹⁶, -NR¹⁶C(O)NR¹⁷R¹⁸, -NR¹⁶C(O)OR¹⁶, -OC(O)NR¹⁷R¹⁸, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht, 25

wobei

R¹⁶ für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Phenyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und 30

wobei

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl stehen, 35

oder

R¹⁷ und R¹⁸ zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R¹⁷ und R¹⁸ gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält, 40

R³ für Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, C₂-C₁₀ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₃-C₇ Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R¹⁹ substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C₃-C₇ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R¹⁹ substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht, 45

wobei

R¹⁹ für C₁-C₄ Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR²⁰, -SR²⁰, NR²¹R²², -C(O)R²⁰, S(O)R²⁰, -SO₂R²⁰, -CO₂R²⁰, -OC(O)R²⁰, -C(O)NR²¹R²², -NR²⁰C(O)R²⁰, -SO₂R²¹R²², -NR²⁰SO₂R²⁰, -NR²⁰C(O)NR²¹R²², -NR²⁰C(O)OR²⁰, -OC(O)NR²¹R²², Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht, 50

wobei

R²⁰ für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Phenyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und 55

wobei

R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl stehen, 60

oder

R²¹ und R²² zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R²¹ und R²² gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält, 60

R⁴ für Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, C₂-C₁₀ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₃-C₇ Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R²³ substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C₃-C₇, Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R²³ substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht, 65

wobei

R²³ für C₁-C₄ Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR²⁴, -SR²⁴, NR²⁵R²⁶, -C(O)R²⁴, S(O)R²⁴, -SO₂R²⁴, 65

$-\text{CO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $\text{NR}^{24}\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

5 R^{24} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen,

10 oder

R^{25} und R^{26} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{25} und R^{26} gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

15 R^5 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{27} substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{27} substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

20 wobei

R^{27} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-\text{OR}^{28}$, $-\text{SR}^{28}$, $\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{30}$, $-\text{NR}^{28}\text{SO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

25 R^{28} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

30 R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl stehen,

oder

R^{29} und R^{30} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{29} und R^{30} gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

35 R^6 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{31} substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{31} substituiert sein kann, substituiert sein kann oder welcher benzokondensiert sein kann, steht,

40 wobei

R^{31} für C_1 - C_4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, $-\text{OR}^{32}$, $-\text{SR}^{32}$, $\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{32}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{32}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{32}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $-\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{R}^{32}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $-\text{NR}^{32}\text{SO}_2\text{R}^{32}$, $-\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $-\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{32}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht

45 wobei

R^{32} für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Phenyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

50 wobei

R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_6 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

55 oder

R^{33} und R^{34} zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R^{33} und R^{34} gebunden sind, einschließt, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_1 - C_4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

60

R^7 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} Alkyl, C_2 - C_{10} Alkenyl, C_2 - C_{10} Alkynyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_3 - C_7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{35} substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C_3 - C_7 Cycloalkyl, C_6 oder C_{10} Aryl, C_4 - C_9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R^{35} substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

65

wobei

R³⁵ für C₁-C₄ Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR³⁶, -SR³⁶, NR³⁷R³⁸, -C(O)R³⁶, S(O)R³⁶, -SO₂R³⁶, -CO₂R³⁶, -OC(O)R³⁶, -C(O)NR³⁷R³⁸, -NR³⁶C(O)R³⁶, -SO₂NR³⁷R³⁸, NR³⁶SO₂R³⁶, -NR³⁶C(O)NR³⁷R³⁸, -NR³⁶C(O)OR³⁶, -OC(O)NR³⁷R³⁸, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R³⁶ für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Phenyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

wobei

R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl stehen,

oder

R³⁷ und R³⁸ zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R³⁷ und R³⁸ gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, C₂-C₁₀ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₃-C₇ Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R³⁹ substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C₃-C₇, Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R³⁹ substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R³⁹ für C₁-C₄ Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR⁴⁰, -SR⁴⁰, NR⁴¹R⁴², -C(O)R⁴⁰, S(O)R⁴⁰, -SO₂R⁴⁰, -CO₂R⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -C(O)NR⁴¹R⁴², -NR⁴⁰C(O)R⁴⁰, -SO₂NR⁴¹R⁴², NR⁴⁰SO₂R⁴⁰, -NR⁴⁰C(O)NR⁴¹R⁴², -NR⁴⁰C(O)OR⁴⁰, -OC(O)NR⁴¹R⁴², Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R⁴⁰ für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Phenyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

wobei

R⁴¹ und R⁴² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl stehen,

oder

R⁴¹ und R⁴² zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R⁴¹ und R⁴² gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, C₂-C₁₀ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₃-C₇ Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel steht, welcher weiterhin einfach durch C₃-C₇ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R⁴³ substituiert sein kann, substituiert sein kann und welcher weiterhin einfach durch C₃-C₇ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R⁴³ substituiert sein kann,

wobei

R⁴³ für C₁-C₄ Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR⁴⁴, -SR⁴⁴, NR⁴⁵R⁴⁶, -C(O)R⁴⁴, S(O)R⁴⁴, -SO₂R⁴⁴, -CO₂R⁴⁴, -OC(O)R⁴⁴, -C(O)NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁴C(O)R⁴⁴, -SO₂NR⁴⁵R⁴⁶, NR⁴⁴SO₂R⁴⁴, -NR⁴⁴C(O)NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁴C(O)OR⁴⁴, -OC(O)NR⁴⁵R⁴⁶, Halogen, Cyano, Tetrazolyl, Nitro oder Oxo steht, wobei R⁴⁴ für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Phenyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

wobei

R⁴⁵ und R⁴⁶ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl stehen,

oder

R⁴⁵ und R⁴⁶ zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R⁴⁵ und R⁴⁶ gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

oder

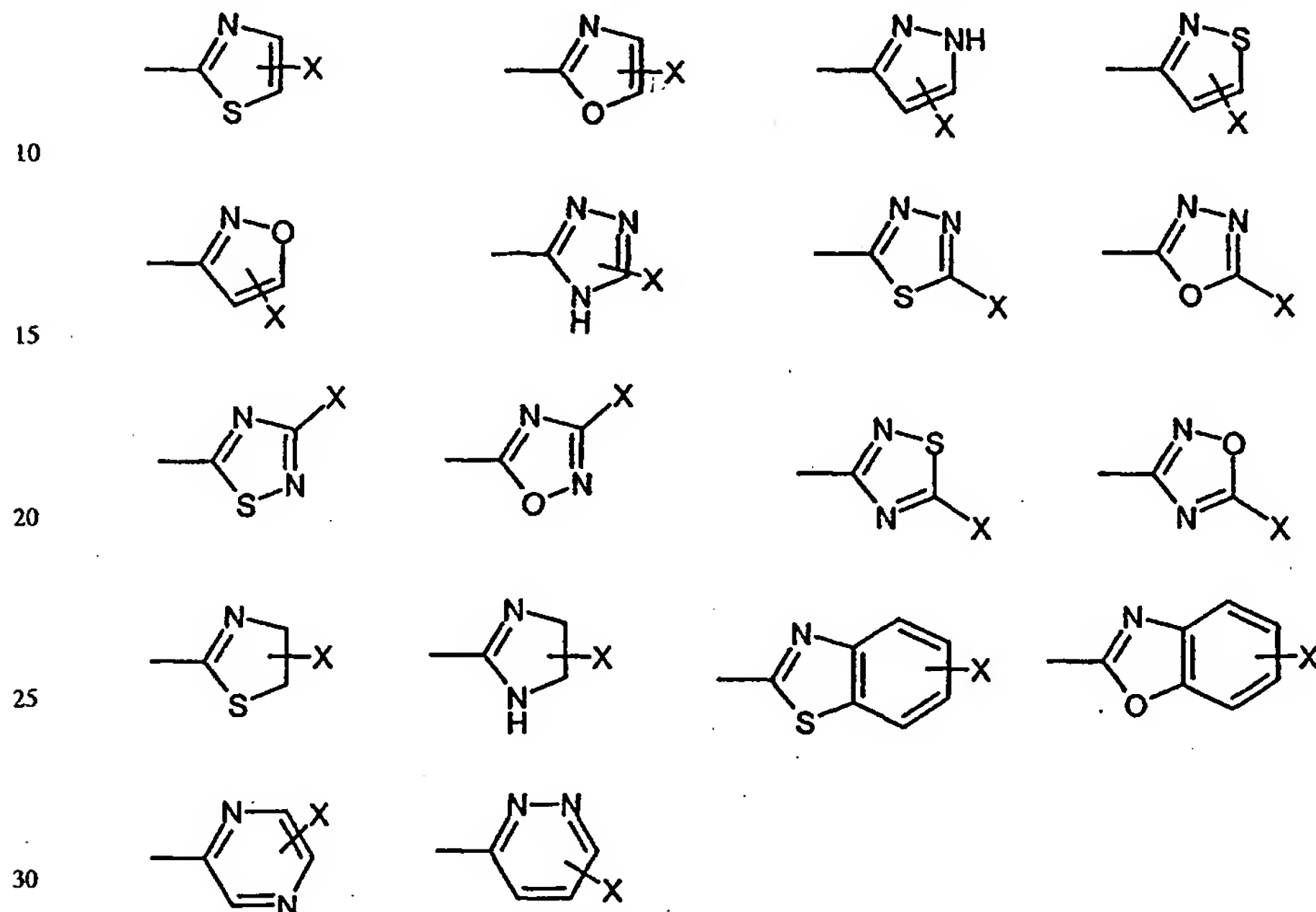
R¹ und R² oder R⁴ und R² oder R⁶ und R¹² zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R² oder R⁶ und R¹² gebunden sein können, einschließt, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält, und welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₇, Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann und welcher mit einem 3-7-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring kondensiert sein kann,

oder

R¹ und R⁴ oder R¹ und R⁵ oder R³ und R⁴ zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher bis zu 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl,

Benzyl, C₃-C₇, Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann und welcher mit einem 3-7-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring kondensiert sein kann,

A für -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -C(S)-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 2-Benzimidazolyl oder einen Ring ausgewählt aus der folgenden Gruppe steht:



wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano, substituiert sein können,

X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR¹² steht,

wobei

R¹² für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₄ Alkenyl, C₂-C₄ Alkynyl, welches gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, steht,

oder

zusammen mit R⁶ einen 4-7-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R⁶ und R¹² gebunden sein können, einschließt und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthalten kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

Z für -C(O)OR⁴⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, -SO₂NR⁴⁸R⁴⁹, -SO(OR⁴⁷), -SO₂(OR⁴⁷), -P(O)R⁴⁷(OR⁴⁹), -PO(OR⁴⁷)(OR⁴⁹) oder 5-Tetrazolyl steht,

wobei

R⁴⁸ für -C(O)R⁵⁰ oder -SO₂R⁵⁰ steht,

wobei

R⁵⁰ für C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

R⁴⁷ und R⁴⁹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, polymeres Harz, C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, stehen,

und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹, R³, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, oder C₃-C₇ Cycloalkyl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen oder Oxo substituiert sein kann, stehen,

R² und R⁷ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl oder C₃-C₇ Cycloalkyl stehen, wobei die obengenannten Gruppen jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, C₃-C₇, Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy substituiert sein können,

R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₂-C₁₀ Alkenyl, C₂-C₁₀ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₃-C₇ Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R³¹ substituiert sein kann

und der weiterhin einfach durch C₃-C₇, Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R³¹ substituiert sein kann, oder welcher benzokondensiert sein kann, steht,

wobei

R³¹ für C₁-C₄ Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR³², -SR³², NR³³R³⁴, -C(O)R³², S(O)R³², -SO₂R³², -CO₂R³², -OC(O)R³², -C(O)NR³³R³⁴, -NR³²C(O)R³², -SO₂NR³³R³⁴, -NR³²SO₂R³², -NR³²C(O)NR³³R³⁴, -NR³²C(O)OR³², -OC(O)NR³³R³⁴, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R³² für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Phenyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R³³ und R³⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

oder

R³³ und R³⁴ zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R³³ und R³⁴ gebunden sind, einschließt, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₈ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, steht, wobei die obengenannten Gruppen jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy substituiert sein können,

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, C₆ oder C₁₀ Aryl oder C₃-C₇ Cycloalkyl, welches weiterhin einfach durch C₃-C₇ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welches weiterhin einfach durch C₃-C₇ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, C₄-C₉ Heteroaryl mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei die letztgenannte cyclische Gruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus R⁴³ substituiert sein kann,

wobei

R⁴³ für C₁-C₄ Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR⁴⁴, -SR⁴⁴, NR⁴⁵R⁴⁶, -C(O)R⁴⁴, S(O)R⁴⁴, -SO₂R⁴⁴, -CO₂R⁴⁴, -OC(O)R⁴⁴, -C(O)NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁴C(O)R⁴⁴, -SO₂NR⁴⁵R⁴⁶, NR⁴⁴SO₂R⁴⁴, -NR⁴⁴C(O)NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁴C(O)OR⁴⁴, -OC(O)NR⁴⁵R⁴⁶, Halogen, Cyano, Tetrazolyl, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R⁴⁴ für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Phenyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

wobei

R⁴⁵ und R⁴⁶ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl stehen,

oder

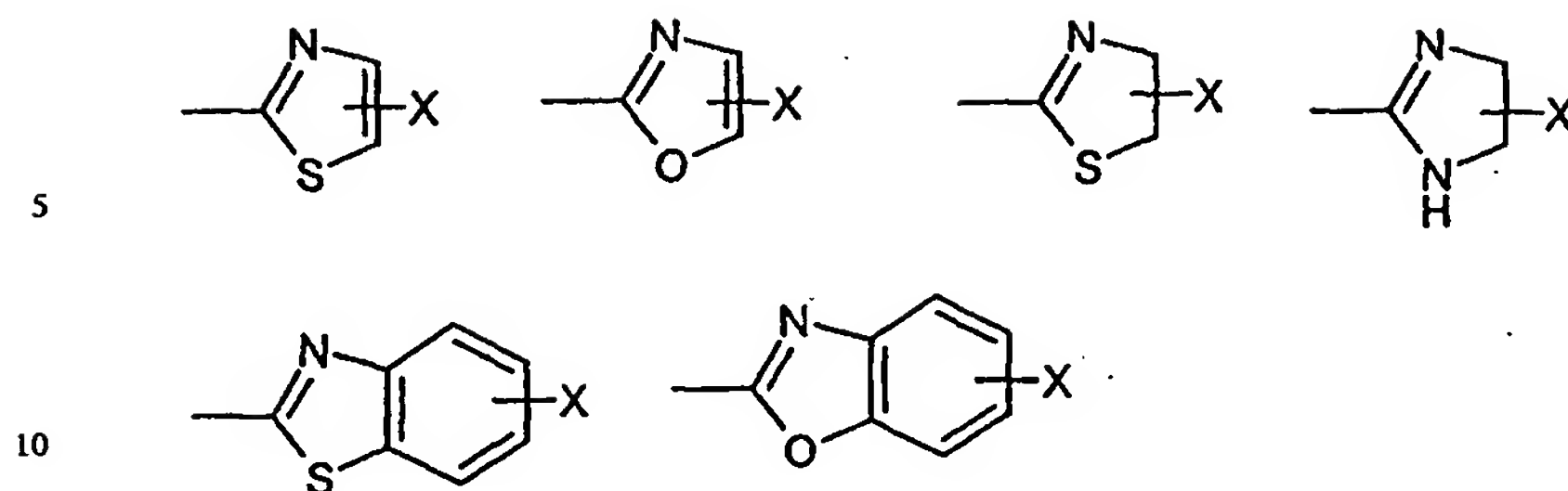
R⁴⁵ und R⁴⁶ zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R⁴⁵ und R⁴⁶ gebunden sind, einschließt und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält, oder

R¹ und R² oder R⁴ und R² oder R⁶ und R¹² zusammen einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R² oder R⁶ und R¹² gebunden sein können, einschließt und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält und welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann oder welcher mit einem 5-6-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten Ring kondensiert sein kann,

oder

R¹ und R⁴ oder R¹ und R⁵ oder R³ und R⁴ zusammen einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, welcher bis zu 1 Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann oder welcher mit einem 5-6-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten Ring kondensiert sein kann,

A für -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 2-Benzimidazolyl oder einen Ring ausgewählt aus der folgenden Gruppe steht:



- wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein können,
 15 X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR¹² steht,
 wobei
 R¹² für Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₄ Alkenyl, C₂-C₄ Alkynyl, welches gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, steht,
 oder
 20 zusammen mit R⁶ einen 4-7-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R⁶ und R¹² gebunden sein können, einschließt und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₇ Cycloalkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,
 25 Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,
 Z für -C(O)OR⁴⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, -SO₂NR⁴⁸R⁴⁹, -SO(OR⁴⁷), -SO₂(OR⁴⁷), -P(O)R⁴⁷(OR⁴⁹), -PO(OR⁴⁷)(OR⁴⁹) oder 5-Tetrazolyl steht,
 wobei
 R⁴⁸ für -C(O)R⁵⁰ oder -SO₂R⁵⁰ steht,
 30 wobei
 R⁵⁰ für C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,
 R⁴⁷ und R⁴⁹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, polymeres Harz, C₁-C₄ Alkyl, C₂-C₆ Alkenyl, C₂-C₆ Alkynyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus
 35 der Gruppe C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, stehen,
 und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.
 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
 R¹ und R² zusammen einen 6-gliedrigen Ring bilden, der das Stickstoffatom, an das R² gebunden ist, einschließt,
 R³, R⁴, R⁵, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen,
 40 R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₁₀ Alkyl, C₃-C₆ Cycloalkyl, C₆ oder C₁₀ Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Halogen, Carbonyloxymethyl, Trifluormethyl substituiert sein kann und welches weiterhin einfach durch C₆ Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolidyl substituiert sein kann oder benzokondensiert sein kann, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Halogen, Oxo substituiert sein kann, steht,
 45 oder
 R⁶ und R¹² zusammen einen 6-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R⁶ und R¹² gebunden sein können, einschließt, und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthält,
 R⁹ für C₁ Alkyl steht, welches einfach durch C₆ Aryl substituiert ist, welches einfach durch C₆ Aryl substituiert ist,
 50 wobei das letztgenannte C₆ Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁ Alkyl, C₁ Alkyloxy oder Halogen substituiert sein kann,
 A für -C(O)-, -SO₂, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl oder 2-Benzimidazolyl steht, wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls einfach durch Halogen substituiert sein können,
 X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR¹² steht,
 55 wobei
 R¹² für Wasserstoff, Methyl steht
 oder
 zusammen mit R⁶ einen 6-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R⁶ und R¹² gebunden sein können, einschließt und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthält,
 60 Y für Sauerstoff steht,
 Z für -C(O)OR⁴⁷ steht,
 wobei
 R⁴⁷ für Wasserstoff oder polymeres Harz steht,
 65 und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.
 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß
 A für 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Benzimidazolyl, welches gegebenenfalls durch C₁ - C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Halogen, Nitro oder Cyano substituiert sein kann, steht.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß A für -C(O)-or-SO₂ steht.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:
- (2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(2-methoxybenzoyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)propionsäure, 5
- (2S)-2-([1-(2-Chlorbenzoyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure,
- (2S)-2-([1-(2,6-Dichlorphenyl)sulfonyl]-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(2'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure,
- (2S)-2-([1-(2-Chlorbenzoyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(2',4'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure, 10
- (2S)-2-([1-(Cyclopentyloxy)carbonyl]-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure,
- (2S)-2-([1-(Benzylsulfonyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure,
- (2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(5-fluor-6-[(2-pyridinylmethyl)amino]-4-pyrimidinyl]-3-piperidiny]carbonyl)amino)propionsäure, 15
- (2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(5-fluor-6-(1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidiny]carbonyl)amino)propionsäure,
- (2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(5-fluor-6-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidiny]carbonyl)amino)propionsäure,
- (2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(2-pyrimidinyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)propionsäure, 20
- (2S)-2-([1-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)-3-(2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure oder
- (2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(5-nitro-2-pyridinyl)-3-piperidiny]carbonyl)amino)propionsäure.
7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments. 25
8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Zustandes, der durch Integrine vermittelt wird.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger.
10. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 9 zur Behandlung und Prophylaxe von Arteriosklerose, 30
- Asthma, Allergien, Diabetes, entzündlicher Darmerkrankung, multipler Sklerose, Myocardischämie, rheumatoider Arthritis, Transplantatabstoßung und anderer entzündlicher, Autoimmun- und Immunerkrankungen.

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

ABSTRACT

N,N'-Disubstituted beta -aminoacid amide derivatives (I) are new. beta -Aminoacid derivatives of formula (I) and their salts are new. R1 - R5, R7-R9 = H, 1-10C alkyl, 2-10C alkenyl, 6C or 10C aryl, 3-7C cycloalkyl or Het1; Het1 = 4-9 membered saturated or unsaturated heterocyclyl containing 1 or 2 of O, S and N heteroatom(s), optionally substituted by 1-3 R10 and additionally optionally monosubstituted by 3-7C cycloalkyl, 6C or 10C aryl, 4-9C heteroaryl or Het2; Het2 = 4-9 membered heterocyclyl containing 1 or 2 of O, S and N as heteroatom(s), optionally substituted by 1-3 R10; R10 = T, CF3, OCF3, OR11, SR11, NR13R14, COR11, SOR11, SO2R11, COOR11, OCOR11, CONR13R14, NR11COR11, SO2NR13R14, NR11SO2R11, NR11CONR13R14, NR11COOR11, OCONR13R14, halo, CN, NO2 or =O; T = 1-4C alkyl; R11 = H, T, 3-6C cycloalkyl or 6C or 10C aryl (optionally substituted (os) by T, OT, Ph, 3-6C cycloalkyl, halo, NO2 or CN); R13, R14 = H, T, 3-6C cycloalkyl or 6C or 10C aryl, or NR13R14 = 4-7 membered heterocyclyl, optionally containing 1 or 2 additional O, S or N heteroatoms and/or 1 or 2 double bonds; R6 = H, 1-10C alkyl, 2-10C alkenyl, 6C or 10C aryl, 3-7C cycloalkyl or Het3; Het3 = 4-9 membered saturated or unsaturated heterocyclyl containing 1 or 2 of O, S and N heteroatom(s), os by 1-3 R31 and additionally os by one of 3-7C cycloalkyl, 6C or 10C aryl, 4-9C heteroaryl or Het4; Het4 = 4-9 membered heterocyclyl containing 1 or 2 of O, S and N heteroatom(s), os by 1-3 R10 or fused to benzo; R31 = T, CF3, OCF3, OR32, SR32, NR33R34, COR32, SOR32, SO2R32, COOR32, OCOR32, CONR33R34, NR32COR32, SO2NR33R34, NR32SO2R32, NR32CONR33R34, NR32COR32, OCONR33R34, halo, CN, NO2 or =O; R32 = H, T, 3-6C cycloalkyl or 6C or 10C aryl (os by 1-3 of T, 1-4C alkoxy, Ph, 3-6C cycloalkyl, halo, NO2 or CN); R33, R34 = H, T, 3-6C cycloalkyl, 6C or 10C aryl or Het5, or NR33R34 = 4-7 membered heterocycle, optionally containing 1 or 2 additional O, S or N heteroatoms and/or 1 or 2 double bonds and os by 1 or 2 of T, Ph, benzyl, 3-7C cycloalkyl, OT, halo, NO2, CN or =O; Het5 = 4-9 membered saturated or unsaturated heterocyclyl containing 1 or 2 of O, S and N as heteroatom(s), os by 1 or 2 of T, Ph, 3-7C cycloalkyl, OT, halo, NO2 or CN, or R1 + R2, R4 + R2 or R6 + R12 = a group completing a 4-7 membered heterocycle, optionally containing 1 or 2 additional O, S or N heteroatoms and/or 1 or 2 double bonds, optionally substituted by 1 or 2 of T, Ph, benzyl, 3-7C cycloalkyl, OT, halo, NO2, CN or =O and optionally fused with a 3-7 membered homocyclic or heterocyclic, saturated or unsaturated ring, or R1 + R4, R1 + R5 or R3 + R4 = a group completing a 4-7 membered ring, optionally containing 1 or 2 O, S or N heteroatoms and/or 1 or 2 double bonds, optionally substituted by 1 or 2 of T, Ph, benzyl, 3-7C cycloalkyl, OT, halo, NO2, CN or =O and optionally fused with a 3-7 membered homocyclic or heterocyclic, saturated or unsaturated ring; A = (i) C(O), C(O)-C(O)-, C(S), SO, SO2, PO, PO2, 2- or 4-pyrimidyl, 2-pyridyl, 2- or 4-imidazolyl or 2-benzimidazolyl; or (ii) 4- or 5-(X)-thiazol-2-yl, 4- or 5-(X)-oxazol-2-yl, 4- or 5-(X)-pyrazol-3-yl, 4- or 5-(X)-isothiazol-3-yl, 4- or 5-(X)-isoxazol-3-yl, 5-(X)-4H-1,2,4-triazol-3-yl, 5-(X)-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 5-(X)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 3-(X)-1,2,4-thiadiazol-5-yl, 3-(X)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 5-(X)-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 5-(X)-1,3,4-oxadiazol-3-yl, 4- or 5-(X)-4,5-dihydrothiazol-2-yl, 4- or 5-(X)-4,5-dihydroimidazol-2-yl, 4-, 5-, 6- or 7-benzothiazol-2-yl, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazol-2-yl, 3-, 5- or 6-(X)-pyrazin-2-yl or 4-, 5- or 6-(X)-pyridazin-3-yl (all os in the ring by T, OT, halo, NO2 or CN); X = a direct bond, O or NR12; R12 = H, T, 2-4C alkenyl, 2-4C alkynyl (os by Ph) or group forming a ring with R6 (as described above); Y = O or S; Z' = COOR47, CONR48R49, SO2NR48R49, SO(OR47), SO2(OR47), P(O)R47(OR49), P(O)(OR47)(OR49) or 5-tetrazolyl; R48 = COR50 or SO2R50; R50 = T, 2-6C alkenyl, 2-6C alkynyl, 3-6C cycloalkyl or 6C or 10C aryl (os by 1-3 of halo, NO2 or CN), and R47, R49 = H, polymeric resin, T, 2-6C alkenyl, 2-6C alkynyl, 3-6C cycloalkyl or 6C or 10C aryl (os by 1-3 of T, OT, halo, NO2 or CN).

CLAIMS

DE19962936

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

EMI127.1

in welcher

R<1> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<10> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<10> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<10> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<11>, -SR<11>, NR<13>R<14>, -C(O)R<11>, S(O)R<11>, -SO₂R<11>, -CO₂R<11>, -OC(O)R<11>, -C(O)NR<13>R<14>, -NR<11>C(O)R<11>, -SO₂NR<13>R<14>, -NR<11>SO₂R<11>, -NR<11>C(O)NR<13>R<14>, -NR<11>C(O)OR<11>, -OC(O)NR<13>R<14>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<11> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<13> und R<14> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<13> und R<14> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<13> und R<14> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<2> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<15> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<15> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<15> für C1-4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<16>, -SR<16>, NR<17>R<18>, -C(O)R<16>, S(O)R<16>, -SO₂R<16>, -CO₂R<16>, -OC(O)R<16>, -C(O)NR<17>R<18>, -NR<16>C(O)R<16>, -SO₂NR<17>R<18>, NR<16>SO₂R<16>, -NR<16>C(O)NR<17>R<18>, -NR<16>C(O)OR<16>, -OC(O)NR<17>R<18>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<16> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<17> und R<18> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<17> und R<18> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<13> und R<14> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<3> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7

Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<19> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<19> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<19> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<20>, -SR<20>, NR<21>R<22>, -C(O)R<20>, S(O)R<20>, -SO₂R<20>, -CO₂R<20>, -OC(O)R<20>, -C(O)NR<21>R<22>, -NR<20>C(O)R<20>, -SO₂NR<21>R<22>, -NR<20>SO₂R<20>, -NR<20>C(O)NR<21>R<22>, -NR<20>C(O)OR<20>, -OC(O)NR<21>R<22>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<20> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<21> und R<22> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<21> und R<22> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<21> und R<22> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<4> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<23> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7, Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<23> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<23> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<24>, -SR<24>, NR<25>R<26>, -C(O)R<24>, S(O)R<24>, -SO₂R<24>, -CO₂R<24>, -OC(O)R<24>, -C(O)NR<25>R<26>, -NR<24>C(O)R<24>, -SO₂NR<25>R<26>, NR<24>SO₂R<24>, -NR<24>C(O)NR<25>R<26>, -NR<24>C(O)OR<24>, -OC(O)NR<25>R<26>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<24> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<25> und R<26> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<25> und R<26> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<25> und R<26> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<5> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<27> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6

oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<27> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<27> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<28>, -SR<28>, NR<29>R<30>, -C(O)R<28>, S(O)R<28>, -SO₂R<28>, -CO₂R<28>, -OC(O)R<28>, -C(O)NR<29>R<30>, -NR<28>C(O)R<28>, -SO₂NR<30>, -NR<28>SO₂R<28>, -NR<28>C(O)NR<29>R<30>, -NR<28>C(O)OR<28>, -OC(O)NR<29>R<30>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<28> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<29> und R<30> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<29> und R<30> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<29> und R<30> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<6> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<31> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<31> substituiert sein kann, substituiert sein kann oder welcher benzokondensiert sein kann, steht, wobei

R<31> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<32>, -SR<32>, NR<33>R<34>, -C(O)R<32>, S(O)R<32>, -SO₂R<32>, -CO₂R<32>, -OC(O)R<32>, -C(O)NR<33>R<34>, -NR<32>C(O)R<32>, -SO₂NR<33>R<34>, -NR<32>SO₂R<32>, -NR<32>C(O)NR<33>R<34>, -NR<32>C(O)R<32>, -OC(O)NR<33>R<34>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht

wobei

R<32> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

wobei

R<33> und R<34> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C7, Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

oder

R<33> und R<34> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<33> und R<34> gebunden sind, einschliesst, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

R<7> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu

zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<35> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<35> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<35> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<36>, -SR<36>, NR<37>R<38>, -C(O)R<36>, S(O)R<36>, -SO₂R<36>, -CO₂R<36>, -OC(O)R<36>, -C(O)NR<37>R<38>, -NR<36>C(O)R<36>, -SO₂NR<37>R<38>, NR<36>SO₂R<36>, -NR<36>C(O)NR<37>R<38>, -NR<36>C(O)OR<36>, -OC(O)NR<37>R<38>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<36> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

wobei

R<37> und R<38> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<37> und R<38> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<37> und R<38> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<8> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<39> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7, Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<39> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<39> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<40>, -SR<40>, NR<41>R<42>, -C(O)R<40>, S(O)R<40>, -SO₂R<40>, -CO₂R<40>, -OC(O)R<40>, -C(O)NR<41>R<42>, -NR<40>C(O)R<40>, -SO₂NR<41>R<42>, NR<40>SO₂R<40>, -NR<40>C(O)NR<41>R<42>, -NR<40>C(O)OR<40>, -OC(O)NR<41>R<42>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<40> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

wobei

R<41> und R<42> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<41> und R<42> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<41> und R<42> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<9> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel steht, welcher weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher

gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<43> substituiert sein kann, substituiert sein kann und welcher weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<43> substituiert sein kann,

wobei

R<43> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<44>, -SR<44>, NR<45>R<46>, -C(O)R<44>, S(O)R<44>, -SO₂R<44>, -CO₂R<44>, -OC(O)R<44>, -C(O)NR<45>R<46>, -NR<44>C(O)R<44>, -SO₂NR<45>R<46>, NR<44>SO₂R<44>, -NR<44>C(O)NR<45>R<46>, -NR<44>C(O)OR<44>, -OC(O)NR<45>R<46>, Halogen, Cyano, Tetrazolyl, Nitro oder Oxo steht, wobei R<44> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

wobei

R<45> und R<46> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<45> und R<46> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<45> und R<46> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

oder

R<1> und R<2> oder R<4> und R<2> oder R<6> und R<12> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<2> oder R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält, und welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7, Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann und welcher mit einem 3-7-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring kondensiert sein kann,

oder

R<1> und R<4> oder R<1> und R<5> oder R<3> und R<4> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher bis zu 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7, Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann und welcher mit einem 3-7-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring kondensiert sein kann, A für -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -C(S)-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 2-Benzimidazolyl oder einen Ring ausgewählt aus der folgenden Gruppe steht:

EMI141.1

wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano, substituiert sein können,

X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR<12> steht,

wobei

R<12> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C2-C4 Alkenyl, C2-C4 Alkynyl, welches gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, steht,

oder

zusammen mit R<6> einen 4-7-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt

aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthalten kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann, Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

Z für -C(O)OR<47>, -C(O)NR<48>R<49>, -SO₂NR<48>R<49>, -SO(OR<47>), -SO₂(OR<47>), -P(O)R<47>(OR<49>), -PO(OR<47>)(OR<49>) oder 5-Tetrazolyl steht,

wobei

R<48> für -C(O)R<50> oder -SO₂R<50> steht,

wobei

R<50> für C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

R<47> und R<49> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, polymeres Harz, C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, stehen,

und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R<1>, R<3>, R<4> und R<5> gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, C1-C8 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, oder C3-C7 Cycloalkyl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C1-C4 Alkyloxy, Halogen oder Oxo substituiert sein kann, stehen,

R<2> und R<7> gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, C1-C8 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl oder C3-C7 Cycloalkyl stehen, wobei die obengenannten Gruppen jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C7, Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy substituiert sein können,

R<6> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<31> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7, Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<31> substituiert sein kann, oder welcher benzokondensiert sein kann, steht,

wobei

R<31> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<32>, -SR<32>, NR<33>R<34>, -C(O)R<32>, S(O)R<32>, -SO₂R<32>, -CO₂R<32>, -OC(O)R<32>, -C(O)NR<33>R<34>, -NR<32>C(O)R<32>, -SO₂NR<33>R<34>, -NR<32>SO₂R<32>, -NR<32>C(O)NR<33>R<34>, -NR<32>C(O)OR<32>, -OC(O)NR<33>R<34>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<32> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<33> und R<34> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C7

Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, oder

R<33> und R<34> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<33> und R<34> gebunden sind, einschliesst, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

R<8> für Wasserstoff, C1-C8 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, steht, wobei die obengenannten Gruppen jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy substituiert sein können,

R<9> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl oder C3-7 Cycloalkyl, welches weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welches weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht, wobei die letztgenannte cyclische Gruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus R<43> substituiert sein kann,

wobei

R43 für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<44>, -SR<44>, NR<45>R<46>, -C(O)R<44>, S(O)R<44>, -SO₂R<44>, -CO₂R<44>, -OC(O)R<44>, -C(O)NR<45>R<46>, -NR<44>C(O)R<44>, -SO₂NR<45>R<46>, NR<44>SO₂R<44>, -NR<44>C(O)NR<45>R<46>, -NR<44>C(O)OR<44>, -OC(O)NR<45>R<46>, Halogen, Cyano, Tetrazolyl, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<44> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und

wobei

R<45> und R<46> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<45> und R<46> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<45> und R<46> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält, oder

R<1> und R<2> oder R<4> und R<2> oder R<6> und R<12> zusammen einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<2> oder R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält und welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann oder welcher mit einem 5-6-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten Ring kondensiert sein kann, oder

R<1> und R<4> oder R<1> und R<5> oder R<3> und R<4> zusammen einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, welcher bis zu 1 Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7, Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann oder welcher mit einem 5-6-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten Ring kondensiert sein kann,

A für -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 2-Benzimidazolyl oder einen Ring ausgewählt aus der folgenden Gruppe

steht:

EMI148.1

wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein können,

X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR<12> steht,

wobei

R<12> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C2-C4 Alkenyl, C2-C4 Alkynyl, welches gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, steht,

oder

zusammen mit R<6> einen 4-7-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

Z für -C(O)OR<47>, -C(O)NR<48>R<49>, -SO₂NR<48>R<49>, -SO(OR<47>), -SO₂(OR<47>), -P(O)R<47>(OR<49>), -PO(OR<47>)(OR<49>) oder 5-Tetrazolyl steht,

wobei

R<48> für -C(O)R<50> oder -SO₂R<50> steht,

wobei

R<50> für C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

R<47> und R<49> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, polymeres Harz, C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, stehen,

und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R<1> und R<2> zusammen einen 6-gliedrigen Ring bilden, der das Stickstoffatom, an das R<2> gebunden ist, einschliesst,

R<3>, R<4>, R<5>, R<7> und R<8> für Wasserstoff stehen,

R<6> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Halogen, Carbonyloxymethyl, Trifluormethyl substituiert sein kann und welches weiterhin einfach durch C6 Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrollidyl substituiert sein kann oder benzokondensiert sein kann, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Halogen, Oxo substituiert sein kann, steht, oder

R<6> und R<12> zusammen einen 6-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst, und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthält,

R<9> für C1 Alkyl steht, welches einfach durch C6 Aryl substituiert ist, welches einfach durch C6 Aryl substituiert ist, wobei das letztgenannte C6 Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1 Alkyl, C1 Alkyloxy oder Halogen substituiert sein kann,

A für -C(O)-, -SO₂, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl oder 2-Benzimidazolyl steht, wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls einfach durch Halogen substituiert sein können,

X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR<12> steht,

wobei

R<12> für Wasserstoff, Methyl steht

oder

zusammen mit R<6> einen 6-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthält,

Y für Sauerstoff steht,

Z für -C(O)OR<47> steht,

wobei

R<47> für Wasserstoff oder polymeres Harz steht,

und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

A für 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Benzimidazolyl, welches gegebenenfalls durch C1 - C4 Alkyl, C1-C4 Alkoxy, Halogen, Nitro oder Cyano substituiert sein kann, steht.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

A für -C(O)-or-SO₂ steht.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(2-methoxybenzoyl)-3- piperidiny]carbonylamino) propionsäure,

(2S)-2-([1-(2-Chlorbenzoyl)-3-piperidiny]carbonylamino)-3-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl) propionsäure,

(2S)-2-[(1-[(2,6-Dichlorphenyl)sulfonyl]-3-piperidiny]carbonyl)amino]-3- (2'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure,

(2S)-2-([1-(2-Chlorbenzoyl)-3-piperidiny]carbonylamino)-3-(2',4'- dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl) propionsäure,

(2S)-2-[(1-[(Cyclopentyloxy)carbonyl]-3-piperidiny]carbonyl)amino]-3- (2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure,

(2S)-2-([1-(Benzylsulfonyl)-3-piperidiny]carbonylamino)-3-(2',5'- dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl) propionsäure,

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2- [(1- 5-fluor-6-[(2-pyridinylmethyl)amino]-4-pyrimidinyl-3- piperidiny]carbonyl]am ino propionsäure,

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(1-piperazinyl)-4- pyrimidinyl]-3- piperidiny]carbonyl)amino]propionsäure,

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(4-morpholinyl)- 4-pyrimidinyl]-3- piperidiny]carbonyl)amino]propionsäure,

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(2-pyrimidinyl)-3- piperidiny]carbonylamino) propionsäure,

(2S)-2-([1-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-piperidiny]carbonylamino)-3-(2',5'- dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl) propionsäure oder

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(5-nitro-2-pyridinyl)-3- piperidiny]carbonylamino) propionsäure.

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Zustandes, der durch Integrine vermittelt wird.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und

einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger.

10. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 9 zur Behandlung und Prophylaxe von Arteriosklerose, Asthma, Allergien, Diabetes, entzündlicher Darmerkrankung, multipler Sklerose, Myocardischämie, rheumatoider Arthritis, Transplantatabstossung und anderer entzündlicher, Autoimmun- und Immunerkrankungen.

DESCRIPTION

DE19962936

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

EMI1.1

ihre Herstellung und Verwendung als pharmazeutische Zusammensetzung als Integrinantagonisten, vor allem als alpha 4 beta 1- und/oder alpha 4 beta 7- und/oder alpha 9 beta 1- Integrinantagonisten und insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die zur Inhibierung oder Verhinderung von Zelladhäsion und durch Zelladhäsion vermittelten Erkrankungen geeignet sind. Beispiele hierfür sind die Behandlung und die Prophylaxe von Arteriosklerose, Asthma, Allergien, Diabetes, entzündlicher Darmerkrankung, multipler Sklerose, Myocardischämie, rheumatoider Arthritis, Transplantatabstossung oder anderer entzündlicher, Autoimmun- oder Immunerkrankungen.

Adhäsive Wechselwirkungen zwischen den Leukocyten und den Endothelzellen spielen eine entscheidende Rolle beim Transport der Leukocyten zur Entzündungsstelle. Diese Vorgänge sind wesentlich bei der normalen Verteidigung des Wirtes gegen Erreger und bei der Wiederherstellung von geschädigtem Gewebe, sie können jedoch auch zum pathologischen Befund bei verschiedenen entzündlichen und Autoimmunerkrankungen beitragen. So ist das Eindringen von eosinophilen Zellen und T-Zellen in das Gewebe ein bekanntes Hauptmerkmal von allergischen Entzündungen wie Asthma.

Die Wechselwirkung von zirkulierenden Leukocyten mit Adhäsionsmolekülen auf der luminalen Oberfläche von Blutgefäßen scheint die Leukocytenmigration zu modulieren. Diese vaskulären Zelladhäsionsmoleküle halten zirkulierende Leukocyten fest und dienen somit als der erste Schritt in deren Rekrutierung zum Ort des infizierten oder entzündeten Gewebes. Anschliessend gehen die Leukocyten, die den extravasalen Raum erreichen, mit Bindegewebszellen wie Fibroblasten sowie auch mit extrazellulären Matrixproteinen wie Fibronectin, Laminin und Kollagen Wechselwirkungen ein. Adhäsionsmoleküle auf den Leukocyten und auf dem vaskulären Endothel sind somit wesentlich bei der Leukocytenmigration und stellen attraktive therapeutische Ansatzpunkte zur Intervention bei einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen dar.

Die Rekrutierung der Leukocyten zum Entzündungsort verläuft schrittweise, beginnend mit der Anbindung der Leukocyten an die die Blutgefäße auskleidenden Endothelzellen. Daraufhin folgt das Leukocytenrollen, Aktivierung, feste Adhäsion und Transmigration. Eine Reihe der Zelladhäsionsmoleküle, die an diesen vier Rekrutierungsschritten beteiligt sind, sind bereits identifiziert und charakterisiert worden. Dabei wurde gezeigt, dass die Wechselwirkung zwischen VCAM-1 und VLA-4 die Anbindung, das Rollen und die Adhäsion von Lymphocyten und eosinophilen Zellen, jedoch nicht von neutrophilen Zellen, an Endothelzellen unter physiologischen Flussbedingungen vermittelt. Dies legt nahe, dass die Wechselwirkung zwischen VCAM-1 und VLA-4 in vivo vor allem eine selektive Rekrutierung von Leukocytenpopulationen vermitteln könnte. Die Inhibierung dieser Wechselwirkung ist ein Ausgangspunkt für therapeutische Eingriffe.

VCAM-1 ist ein Mitglied der Immunglobulin- (Ig-) Superfamilie und einer der Hauptregulatoren beim Transport der Leukocyten zu den Entzündungsstellen. VCAM-1 wird zusammen mit ICAM-1 und E-Selektin auf entzündetem Endothel exprimiert, aktiviert durch Cytokine wie IL-1 und TNF- α , sowie auch durch LPS, über einen NF- κ B-abhängigen Pfad. Diese Moleküle werden jedoch nicht auf ruhendem Endothel exprimiert. VCAM-1-vermittelte Zelladhäsion kann an zahlreichen physiologischen und pathologischen Vorgängen einschliesslich Myogenese, Hämatopoese, entzündlichen Reaktionen und dem Entstehen von Autoimmunerkrankungen beteiligt sein. Die Integrine VLA-4 und α 4 β 7 fungieren beide als Leukocytenrezeptoren für VCAM-1.

Bei dem Integrin α 4 β 1 (VLA-4) handelt es sich um ein heterodimeres Protein, das in beträchtlichem Ausmass auf allen zirkulierenden Leukocyten mit Ausnahme von reifen neutrophilen Zellen exprimiert wird. Es reguliert die Migration von Zellen ins Gewebe während entzündlicher Reaktionen und normalem Lymphocytentransport. VLA-4 bindet sich an verschiedene Determinanten der Primärsequenz, wie z. B. an ein QIDSP-Motiv von VCAM-1 und eine ILDVP-Sequenz der zelltypspezifischen Hauptadhäsionsstelle der differentiell gespleisssten Domäne des Typ-III-connecting-Segments (CS-1) von Fibronectin.

In in vivo Studien mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern und Inhibitorpeptiden wurde gezeigt, dass der Wechselwirkung mit α 4-Integrinen bei der leukocytenvermittelten Entzündung eine entscheidende Rolle zukommt. Ein Blockieren der VLA-4/Ligand-Wechselwirkung scheint deshalb vielversprechend für einen therapeutischen Eingriff bei verschiedenen entzündlichen, Autoimmun- und Immunerkrankungen zu sein (Zimmerman, C.; Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 129-133).

Die natürlichen Liganden für Integrinrezeptoren sind beispielsweise extrazelluläre Matrixproteine wie Fibronectin, Laminin und Kollagen, die eine spezifische Bindungssequenz enthalten. Im Fall des α 4 β 1-Integrinrezeptors handelt es sich bei der spezifischen Bindungssequenz des natürlichen Proteinligandens um LDV (LDV ist der Einbuchstabencode für die α -Aminosäuresequenz Leucin-Asparaginsäure-Valin [N-Terminus \rightarrow C-Terminus]). Das für die Bindung wichtigste Strukturmerkmal ist die freie Carbonsäuregruppe der Asparaginsäure. Synthetische Inhibitoren müssen daher die natürliche Bindungssequenz einschliesslich einer freien Carbonsäuregruppe nachahmen.

So wurden Verbindungen, die ein Dipeptid mit einer freien Carbonsäure am C-Terminus als Strukturelement enthalten, als α 4 β 1-Integrinrezeptorantagonisten offenbart, in WO 98153817 werden beispielsweise Prolin-Phenylalaninderivate [N-Terminus \rightarrow C-Terminus] offenbart, in WO 98/26921 werden Prolin- β -Phenylalaninderivate [N-Terminus \rightarrow C-Terminus] offenbart und in WO 99/25685 werden mit einem Bisarylharnstoff substituierte Isonipecotinsäure (eine cyclische γ -Aminosäure)-Phenylalaninderivate [N-Terminus \rightarrow C-Terminus] offenbart. Dipeptidderivate mit einer β -Aminosäure als N-Terminus sind jedoch noch nicht beschrieben worden.

Es wurde gezeigt, dass β -Aminosäuren Helices [D. Seebach, P. E. Ciceri, M. Overhand, B. Jaun, D. Rigo, L. Oberer, U. Hommel, R. Amstutz, H. Widmer *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 2043-66] und Faltblattstrukturen [S. Krauthäuser, L. A. Christianson, D. R. Powell, S. Gellman *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 11719-20] stabilisieren, die sich von den bei α -Aminosäuren normalerweise beobachteten sekundären Strukturelementen wie α -Helices oder β -Faltblattstrukturen überaus stark unterscheiden. So zeigen β -Aminosäuren ein Konformationsverhalten, das sich von dem der natürlichen α -Aminosäuren beträchtlich unterscheidet, und man kann nicht davon ausgehen, dass eine β -Aminosäure generell der entsprechenden α -Aminosäure ähnelt. Als Folge davon wird man, wenn man eine α -Aminosäure in einer peptidischen Substruktur enthaltenden biologisch aktiven Verbindung gegen eine β -Aminosäure austauscht, im allgemeinen die bioaktive Konformation verändern, wodurch man Verbindungen mit einer beträchtlich verminderten Aktivität

erhält.

Überraschenderweise wurde in der vorliegenden Erfindung jedoch jetzt gefunden, dass beta - Aminosäurederivate der Formel (I) wirksame Integrinantagonisten sind, insbesondere alpha 4 beta 1- Integrinantagonisten, für die Behandlung von entzündlichen, Autoimmun- und Immunerkrankungen.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue, alternative, sich von beta -Aminosäuren ableitende Integrinantagonisten zur Behandlung von entzündlichen, Autoimmun- und Immunerkrankungen zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

EMI5.1

in welcher

R<1> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<10> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<10> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<10> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<11>, -SR<11>, NR<13>R<14>, -C(O)R<11>, S(O)R<11>, -SO₂R<11>, -CO₂R<11>, -OC(O)R<11>, -C(O)NR<13>R<14>, -NR<11>C(O)R<11>, -SO₂NR<13>R<14>, -NR<11>SO₂R<11>, -NR<11>C(O)NR<13>R<14>, -NR<11>C(O)OR<11>, -OC(O)NR<13>R<14>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<11> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<13> und R<14> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<13> und R<14> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<13> und R<14> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<2> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<15> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteratomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<15> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<15> für C1-4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<16>, -SR<16>, NR<17>R<18>, -C(O)R<16>, S(O)R<16>, -SO₂R<16>, -CO₂R<16>, -OC(O)R<16>, -C(O)NR<17>R<18>, -NR<16>C(O)R<16>, -SO₂NR<17>R<18>, NR<16>SO₂R<16>, -NR<16>C(O)NR<17>R<18>, -NR<16>C(O)OR<16>, -OC(O)NR<17>R<18>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<16> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<17> und R<18> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<17> und R<18> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<13> und R<14> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<3> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<19> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<19> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<19> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<20>, -SR<20>, NR<21>R<22>, -C(O)R<20>, S(O)R<20>, -SO₂R<20>, -CO₂R<20>, -OC(O)R<20>, -C(O)NR<21>R<22>, -NR<20>C(O)R<20>, -SO₂NR<21>R<22>, -NR<20>SO₂R<20>, -NR<20>C(O)NR<21>NR<22>, -NR<20>C(O)OR<20>, -OC(O)NR<21>R<22>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<20> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<21> und R<22> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<21> und R<22> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<21> und R<22> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<4> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<23> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7, Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<23> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<23> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<24>, -SR<24>, NR<25>R<26>, -C(O)R<24>, S(O)R<24>, -SO₂R<24>, -CO₂R<24>, -OC(O)R<24>, -C(O)NR<25>R<26>, -NR<24>C(O)R<24>, -SO₂NR<25>R<26>, NR<24>SO₂R<24>, -NR<24>C(O)NR<25>R<26>, -NR<24>C(O)OR<24>, -OC(O)NR<25>R<26>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<24> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<25> und R<26> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<25> und R<26> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<25> und R<26> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<5> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<27> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<27> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<27> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<28>, -SR<28>, NR<29>R<30>, -C(O)R<28>, S(O)R<28>, -SO₂R<28>, -CO₂R<28>, -OC(O)R<28>, -C(O)NR<29>NR<30>, -NR<28>C(O)R<28>, -SO₂NR<29>R<30>, NR<28>SO₂R<28>, -NR<28>C(O)NR<29>R<30>, -NR<28>C(O)OR<28>, -OC(O)NR<29>R<30>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<28> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei R<29> und R<30> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen, oder

R<29> und R<30> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<29> und R<30> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<6> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<31> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<31> substituiert sein kann, substituiert sein kann, oder welcher benzokondensiert sein kann, steht, wobei

R<31> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<32>, -SR<32>, NR<33>R<34>, -C(O)R<32>, S(O)R<32>, -SO₂R<32>, -CO₂R<32>, -OC(O)R<32>, -C(O)NR<33>R<34>, -NR<32>C(O)R<32>, -SO₂NR<33>R<34>, -NR<32>SO₂R<32>, -NR<32>C(O)NR<33>R<34>, -NR<32>C(O)OR<32>, -OC(O)NR<33>R<34>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<32> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

und wobei R<33> und R<34> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

oder

R<33> und R<34> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<33> und R<34> gebunden sind, einschliesst, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

R<7> Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkinyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<35> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<35> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht,

wobei

R<35> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<36>, -SR<36>, NR<37>R<38>, -C(O)R<36>, S(O)R<36>, -SO₂R<36>, -CO₂R<36>, -OC(O)R<36>, -C(O)NR<37>R<38>, -NR<36>C(O)R<36>, -SO₂NR<37>R<38>, NR<36>SO₂R<36>, -NR<36>C(O)NR<37>R<38>, -NR<36>C(O)OR<36>, -OC(O)NR<37>R<38>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<36> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und wobei R<37> und R<38> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen, oder

R<37> und R<38> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<37> und R<38> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<8> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkinyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<39> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<39> substituiert sein kann, substituiert sein kann, steht, wobei

R<39> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<40>, -SR<40>, NR<41>R<42>, -C(O)R<40>, S(O)R<40>, -SO₂R<40>, -CO₂R<40>, -OC(O)R<40>, -C(O)NR<41>R<42>, -NR<40>C(O)R<40>, -SO₂NR<41>R<42>, NR<40>SO₂R<40>, -NR<40>C(O)NR<41>R<42>, -NR<40>C(O)OR<40>, -OC(O)NR<41>R<42>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<40> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und wobei R<41> und R<42> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen, oder

R<41> und R<42> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<41> und R<42> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

R<9> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkinyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel steht, welcher weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<43> substituiert sein kann, substituiert sein kann, und welcher weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<43> substituiert sein kann,

wobei

R<43> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<44>, -SR<44>, NR<45>R<46>, -C(O)R<44>, S(O)R<44>, -SO₂R<44>, -CO₂R<44>, -OC(O)R<44>, -C(O)NR<45>R<46>, -NR<44>C(O)R<44>, -SO₂NR<45>R<46>, NR<44>SO₂R<44>, -NR<44>C(O)NR<45>R<46>, -NR<44>C(O)OR<44>, -OC(O)NR<45>R<46>, Halogen, Cyano, Tetrazolyl, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<44> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, und wobei R<45> und R<46> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen,

oder

R<45> und R<46> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<45> und R<46> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

oder

R<1> und R<2> oder R<4> und R<2> oder R<6> und R<12> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<2> oder R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält, und gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann und welcher mit einem 3-7-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring kondensiert sein kann,

oder

R<1> und R<4> oder R<1> und R<5> oder R<3> und R<4> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher bis zu 2 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann und welcher mit einem 3-7-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring kondensiert sein kann, A für -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -C(S)-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 2-Benzimidazolyl oder einen Ring ausgewählt aus der folgenden Gruppe steht:

EMI17.1

wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein können,

X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR<12> steht, wobei

R<12> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C2-C4 Alkenyl, C2-C4 Alkinyl, welches gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, steht,

oder

zusammen mit R<6> einen 4-7-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthalten kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann, Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

Z für -C(O)OR<47>, -C(O)NR<48>R<49>, -SO₂NR<48>R<49>, -SO(OR<47>), -SO₂(OR<47>), -P(O)R<47>(OR<49>), -PO(OR<47>)(OR<49>) oder 5-Tetrazolyl steht,

wobei

R<48> für -C(O)R<50> oder -SO₂R<50> steht, wobei

R<50> für C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

R<47> und R<49> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, polymeres Harz, C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, stehen,

und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen gemäss der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R<1>, R<3>, R<4> und R<5> gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, C1-C8 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, oder C3-C7 Cycloalkyl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C1-C4 Alkyloxy, Halogen oder Oxo substituiert sein kann, stehen,

R<2> und R<7> gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, C1-C8 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl oder C3-C7 Cycloalkyl stehen, wobei die obengenannten Gruppen jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy substituiert sein können,

R<6> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C2-C10 Alkenyl, C2-C10 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl, C3-C7 Cycloalkyl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<31> substituiert sein kann und der weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu zwei Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste R<31> substituiert sein kann, oder welcher benzokondensiert sein kann, steht,

wobei

R<31> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<32>, -SR<32>, NR<33>R<34>, -C(O)R<32>, S(O)R<32>, -SO₂R<32>, -SO₂R<32>, -OC(O)R<32>, -C(O)NR<33>R<34>, -NR<32>C(O)R<32>, -SO₂NR<33>R<34>, -NR<32>SO₂R<32>, -NR<32>C(O)NR<33>R<34>, -NR<32>C(O)OR<32>, -OC(O)NR<33>R<34>, Halogen, Cyano, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<32> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht und

wobei

R<33> und R<34> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl oder einen 4-9-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht, oder R<33> und R<34> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<33> und R<34> gebunden sind, einschliesst, und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

R<8> für Wasserstoff, C1-C8 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, steht, wobei

die obengenannten Gruppen jeweils gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy substituiert sein können,

R<9> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C6 oder C10 Aryl oder C3-7 Cycloalkyl, welches weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, welches weiterhin einfach durch C3-C7 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, C4-C9 Heteroaryl mit bis zu 2 Heteroatomen ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel substituiert sein kann, steht,

wobei die letztgenannte cyclische Gruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus R<43> substituiert sein kann,

wobei

R<43> für C1-C4 Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -OR<44>, -SR<44>, NR<45>R<46>, -C(O)R<44>, S(O)R<44>, -SO₂R<44>, -CO₂R<44>, -OC(O)R<44>, -C(O)NR<45>R<46>, -NR<44>C(O)R<44>, -SO₂NR<45>R<46>, NR<44>SO₂R<44>, -NR<44>C(O)NR<45>R<46>, -NR<44>C(O)OR<44>, -OC(O)NR<45>R<46>, Halogen, Cyano, Tetrazolyl, Nitro oder Oxo steht,

wobei

R<44> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Phenyl, C3-C6 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

und wobei R<45> und R<46> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl stehen, oder

R<45> und R<46> zusammen einen 4-7-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<45> und R<46> gebunden sind, einschliesst und welcher bis zu zwei zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu zwei Doppelbindungen enthält,

oder

R<1> und R<2> oder R<4> und R<2> oder R<6> und R<12> zusammen einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<2> oder R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält und welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann oder welcher mit einem 5-6-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten Ring kondensiert sein kann, oder

R<1> und R<4> oder R<1> und R<5> oder R<3> und R<4> zusammen einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, welcher bis zu 1 Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und welcher bis zu 2 Doppelbindungen enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4

Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann oder welcher mit einem 5-6-gliedrigen homocyclischen oder heterocyclischen, gesättigten Ring kondensiert sein kann,
 A für -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 2-Benzimidazolyl oder einen Ring ausgewählt aus der folgenden Gruppe steht:

EMI23.1

wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkoxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein können,

X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR<12> steht, wobei

R<12> für Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, C2-C4 Alkenyl, C2-C4 Alkynyl, welches gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, steht,

oder

zusammen mit R<6> einen 4-7-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst und welcher bis zu 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel und bis zu 2 Doppelbindungen enthaltend enthält, welcher gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, Phenyl, Benzyl, C3-C7 Cycloalkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano, Oxo substituiert sein kann,

Y für Sauerstoff oder Schwefel steht,

Z für -C(O)OR<47>, -C(O)NR<48>R<49>, -SO₂NR<48>R<49>, -SO(OR<47>), -SO₂(OR<47>), -P(O)R<47>(OR<49>), -PO(OR<47>)(OR<49>) oder 5-Tetrazolyl steht,

wobei

R<48> für -C(O)R<50> oder -SO₂R<50> steht,

wobei

R<50> für C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, steht,

R<47> und R<49> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, polymeres Harz, C1-C4 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, C2-C6 Alkynyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkyloxy, Halogen, Nitro, Cyano substituiert sein kann, stehen,

und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen gemäss der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet dass

R<1> und R<2> zusammen einen 6-gliedrigen Ring bilden, der das Stickstoffatom, an das R<2> gebunden ist, einschliesst,

R<3>, R<4>, R<5>, R<7> und R<8> für Wasserstoff stehen,

R<6> für Wasserstoff, C1-C10 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl, C6 oder C10 Aryl, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Halogen, Carbonyloxymethyl, Trifluormethyl substituiert sein kann und welches weiterhin einfach durch C6 Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolidyl substituiert sein kann oder benzokondensiert sein kann, welches gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Halogen, Oxo substituiert sein kann, steht, oder

R<6> und R<12> zusammen einen 6-gliedrigen Ring bilden, welcher das Stickstoffatom, an das R<6> und R<12> gebunden sein können, einschliesst, und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthält,

R<9> für C1 Alkyl steht, welches einfach durch C6 Aryl substituiert ist, welches einfach durch C6 Aryl substituiert ist,

wobei das letztgenannte C6 Aryl gegebenenfalls durch 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1 Alkyl, C1 Alkyloxy oder Halogen substituiert sein kann,

A für -C(O)-, -SO₂, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl oder 2-Benzimidazolyl steht, welches gegebenenfalls einfach durch Halogen substituiert sein kann,
 X für eine Bindung, Sauerstoff oder -NR^{<12>} steht,
 wobei
 R^{<12>} für Wasserstoff, Methyl steht
 oder
 zusammen mit R^{<6>} einen 6-gliedrigen Ring bildet, welcher das Stickstoffatom, an das R^{<6>} und R^{<12>} gebunden sein können, einschliesst und welcher bis zu 1 zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthält,
 Y für Sauerstoff steht,
 Z für -C(O)OR^{<47>} steht, wobei
 R^{<47>} für Wasserstoff oder polymeres Harz steht,
 und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen gemäss der allgemeinen Formel (I),
 in welcher

A für 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 2-Pyridyl, 2-Benzimidazolyl steht, wobei die obengenannten Ringsysteme gegebenenfalls durch C1-C4 Alkyl, C1-C4 Alkoxy, Halogen, Nitro oder Cyano substituiert sein können.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen gemäss der allgemeinen Formel (I),
 in welcher

A für -C(O)- oder -SO₂ steht.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung spezielle Verbindungen, wie sie in der Beschreibung unter "Beispiele" beschrieben sind.

Wenn nicht anders angegeben, bedeutet 4-9-gliedriger gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Rest im Rahmen der vorliegenden Erfindung Heteroatom-enhaltende aromatische oder nichtaromatische, gesättigte oder ungesättigte Ringe mit 1 bis 4 Heteroatomen ausgewählt aus O, S und N. Beispiele für aromatische Ringe sind: Pyridyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolicenyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Beispiele für nichtaromatische Ringe sind: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-3-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-1-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl.

Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung gute Integrin-antagonistische Aktivität. Sie eignen sich daher insbesondere als alpha 4 beta 1- und/oder alpha 4 beta 7 und/oder alpha 9 beta 1-Integrinantagonisten und besonders für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibition oder Prävention von Zelladhäsion und zelladhäsionsvermittelten Erkrankungen. Beispiele sind die Behandlung und die Prophylaxe von Arteriosclerose, Asthma, Allergien, Diabetes, entzündlicher Darmerkrankung, multipler Sklerose, Myocardischämie, rheumatoider Arthritis, Transplantatabstossung und anderer entzündlicher, Autoimmun- und Immunerkrankungen.

Die erfindungsgemässen Integrinantagonisten eignen sich nicht nur zur Behandlung der oben angesprochenen physiologischen Zustände, sondern auch um zum Beispiel Integrine zu reinigen und auf Aktivität zu testen.

In der Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen können die erfindungsgemässen Verbindungen nichtsystemische oder systemische Aktivität zeigen, wobei die letztere bevorzugt ist. Um systemische Aktivität zu erzielen, können die Wirkstoffe unter anderem oral oder parenteral verabreicht werden, wobei eine orale Verabreichung bevorzugt ist.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich insbesondere Formen der Verabreichung an die Schleimhäute (d. h. bukkal, lingual, sublingual, rektal, nasal, pulmonal, konjunktival oder intravaginal) oder in das Innere des Körpers. Die Verabreichung kann unter Vermeidung von Absorption (d. h. intrakardiale, intraarteriale, intravenöse, intraspinale oder intralumbare Verabreichung) oder unter Einschluss von Absorption (d. h. intrakutane, subkutane, perkutane, intramuskuläre oder intraperitoneale Verabreichung) erfolgen.

Für die obigen Zwecke können die Wirkstoffe als solche oder in Verabreichungsformen verabreicht werden.

Geeignete Verabreichungsformen für die orale Verabreichung sind unter anderem normale und magensaftresistent beschichtete Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Pellets, Pulver, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Für die parenterale Verabreichung geeignete Verabreichungsformen sind Lösungen zur Infusion und Injektion.

In den Verabreichungsformen kann der Wirkstoff in Konzentrationen von 0-100 Gew.-% vorliegen; vorzugsweise sollte die Konzentration des Wirkstoffes 0,5-90 Gew.-% betragen, d. h. Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Der Wirkstoff kann auf bekannte Weise in die oben erwähnten Verabreichungsformen überführt werden, unter Verwendung von inerten, nichttoxischen pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen, wie beispielsweise Trägerstoffen, Lösungsmitteln, Vehikeln, Emulsionsmitteln und/oder Dispersionsmitteln.

Die folgenden Hilfsstoffe können als Beispiele aufgeführt werden: Wasser, feste Trägerstoffe wie gemahlene natürliche oder synthetische Mineralien (z. B. Talk oder Silikate), Zucker (z. B. Lactose), nichttoxische organische Lösungsmittel wie Paraffine, Pflanzenöle (z. B. Sesamöl), Alkohole (z. B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z. B. Polyethylenglykol), Emulsionsmittel, Dispersionsmittel (z. B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitstoffe (z. B. Magnesiumsulfat).

Bei oraler Verabreichung können Tabletten natürlich auch Additive wie Natriumcitrat sowie Additive wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrigen Zubereitungen zur oralen Verabreichung können auch Geschmacks- und Farbstoffe zugesetzt werden.

Um bei einer parenteralen Verabreichung wirksame Resultate zu erzielen, hat es sich generell als vorteilhaft erwiesen, Mengen von ungefähr 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise ungefähr 0,01 bis 1 mg/kg, zu verabreichen. Bei oraler Verabreichung beträgt die Menge ungefähr 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise ungefähr 0,1 bis 10 mg/kg.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom betreffenden Körpergewicht, von der Verabreichungsmethode, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, der Art der Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

Geeignete pharmazeutisch unbedenkliche Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die eine

saure Komponente enthalten, schliessen Additionssalze ein, die mit organischen oder anorganischen Basen gebildet werden. Das von solchen Basen abgeleitete salzbildende Ion kann ein Metallion, z. B. Aluminium, ein Alkalimetallion, wie Natrium oder Kalium, ein Erdalkalimetallion, wie Calcium oder Magnesium, oder ein Aminsalzion sein, von denen eine Anzahl als für diesen Zweck geeignet bekannt sind. Beispiele schliessen Ammoniumsalze, Arylalkylamine wie Dibenzylamin und N,N-Dibenzylethylendiamin, niedere Alkylamine wie Methylamin, t-Butylamin, Procain, niedere Alkylpiperidine wie N-Ethylpiperidin, Cycloalkylamine wie Cyclohexylamin oder Dicyclohexylamin, 1-Adamantylamin, Benzathin, oder von Aminosäuren wie Arginin, Lysin oder dergleichen abgeleitete Salze ein. Die physiologisch unbedenklichen Salze wie die Natrium- oder Kaliumsalze und die Aminosäuresalze können wie unten beschrieben medizinisch verwendet werden und sie sind bevorzugt.

Geeignete pharmazeutisch unbedenkliche Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die eine basische Komponente enthalten, schliessen mit organischen oder anorganischen Säuren gebildete Salze ein. Bei dem von diesen Säuren abgeleiteten salzbildenden Ion kann es sich um ein Halogenidion oder das Ion einer natürlichen oder nichtnatürlichen Carbon- oder Sulfonsäure handeln, von denen eine Anzahl als für diesen Zweck geeignet bekannt sind. Beispiele schliessen Chloride, Acetate, Tartrate oder von Aminosäuren wie Glycin oder dergleichen abgeleitete Salze ein. Die physiologisch unbedenklichen Salze wie die Chloridsalze und die Aminosäuresalze können wie unten beschrieben medizinisch eingesetzt werden und sie sind bevorzugt.

Diese und andere Salze, die nicht notwendigerweise physiologisch unbedenklich sind, sind zur Isolierung oder Reinigung eines für die unten beschriebenen Zwecke akzeptablen Produktes geeignet.

Die Salze werden dargestellt, indem man die saure Form der erfindungsgemässen Verbindung mit einem Äquivalent der Base, die das gewünschte basische Ion zur Verfügung stellt, bzw. die basische Form der erfindungsgemässen Verbindung mit einem Äquivalent der das gewünschte Säureion zur Verfügung stellenden Säure in einem Medium, in dem das Salz ausfällt, oder in wässrigem Medium reagieren lässt und dann lyophilisiert.

Die freie Säure- oder Basenform der erfindungsgemässen Verbindung kann durch herkömmliche Neutralisationsverfahren, z. B. mit Kaliumbisulfat, Salzsäure, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat usw., aus dem Salz erhalten werden.

Die Synthese von erfindungsgemässen Verbindungen (I) kann durch das folgende Schema 1 wiedergegeben werden:

EMI31.1

Ausgehend von dem alpha -Aminosäurederivat (II) wird die Vorstufe zunächst an einem Harz immobilisiert oder verestert (Schritt a), gefolgt von Amidkupplung (Schritt b) und weiterer Derivatisierung wie unten beschrieben.

In dem obigen Schema steht PG für eine Aminoschutzgruppe, die unter den entsprechenden Reaktionsbedingungen stabil ist, wie z. B. 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) oder tert.-Butyloxycarbonyl (Boc) oder Phtalimid. Diese sind dem Fachmann bekannt und ausführlich in Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Aufl., John Wiley, N. Y., 1991, beschrieben.

Gemäss einem Ausführungsbeispiel sind die in dem erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendeten Ausgangsmaterialien die folgenden Carbonsäurederivate (II):

EMI32.1

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind im Handel erhältlich oder sie sind bekannt oder können durch herkömmliche Methoden ausgehend von bekannten alpha -Aminosäuren oder Vorstufen für eine herkömmliche Synthese von alpha -Aminosäuren dargestellt werden. In diesem Fall wird die Carboxylgruppe im erfindungsgemässen Herstellungsverfahren durch eine herkömmliche Schutzgruppe P blockiert. Schutzgruppen dieser Art sind dem Fachmann bekannt und sie sind ausführlich in Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Aufl., John Wiley, N. Y., 1991 beschrieben. Besonders bevorzugt wird die Carboxylgruppe verestert, wobei P für C1-6-Alkyl wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, einen C3-7-Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, ein Aryl, wie beispielsweise Phenyl, Benzyl, Toly l oder eines von deren substituierten Derivaten steht. Um eine Umsetzung des Verfahrens zu erreichen, die so ökonomisch wie möglich ist, wird der erfindungsgemässe Herstellungsprozess für die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bevorzugt an einer Festphase durchgeführt. In diesem Fall kann der Carboxylrest an irgendeine Festphase gebunden werden, die herkömmlicherweise für Reaktionen dieser Art verwendet wird. Gemäss der Erfindung handelt es sich bei der verwendeten Festphase besonders bevorzugt um ein Polystyrolharz und insbesondere ein im Handel erhältliches Wang-Polystyrolharz. In der alpha -Stellung zur Carboxylgruppe können diese Carbonsäurederivate Substituenten aufweisen, wie unter R<8> and R<9> beschrieben, zum Beispiel Wasserstoff, ein C1-C10-Alkyl, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, ein C3-C7-Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl ein Aryl, wie beispielsweise Phenyl, Benzyl, Toly l oder ein substituiertes Derivat davon, einen gegebenenfalls substituierten Alkenylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Alkiny lrest. Die Alkyl-, Alkenyl- und Cycloalkylreste und der Benzylrest können eingeführt werden, indem man den Ester des Ausgangsmaterials mit den entsprechenden Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Benzylhalogeniden in basischem Medium umsetzt, falls die entsprechenden Derivate nicht im Handel erhältlich sind. Der Alkiny lrest kann zum Beispiel eingeführt werden, indem man den Bromester des vorliegenden Ausgangsmaterials mit einem entsprechenden Acetylidanion umsetzt. Im Fall des Phenylrests werden vorzugsweise die entsprechenden alpha -Phenyl- alpha -aminocarbonsäurederivate als Ausgangsmaterialien eingesetzt und, falls erforderlich, die anderen Substituenten am alpha -C-Atom zur endständigen Carboxylgruppe über das entsprechende Alkylhalogenid eingeführt.

Die obigen Reaktionen und ihre Durchführung sind dem Fachmann wohlbekannt und ausführlich in Standardlehrbüchern wie zum Beispiel Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben.

Sollen die Substituenten selbst substituiert sein, z. B. durch R', sollten im Substituenten geeignete reaktive Gruppen vorliegen, die eine weitere Funktionalisierung erlauben. Diese reaktiven Gruppen sollten gegenüber den Reaktionsbedingungen des vorherigen Schrittes inert sein. Zu diesem Zweck kann der Substituent auch ungesättigt sein, um eine weitere Funktionalisierung wie beispielsweise durch Palladium katalysierte C-C-Kupplungsreaktionen (z. B. die Heck-Reaktion oder die Sonogashira-Reaktion), eventuell gefolgt von Hydrierung (Schema 2) zu ermöglichen:

EMI34.1

In dem obigen Schema steht hal für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Tosyl, Mesyl oder Triflat, [Pd] steht für eine Palladium(0)- oder Palladium(II)-Komponente.

Trägt der Substituent R^{<8>} oder R^{<9>} in der alpha -Stellung zur Carboxylgruppe eine entsprechend substituierte Aryl- oder Heteroaryleinheit, besteht eine weitere Methode zum Einbau eines zusätzlichen Substituenten in der C-C-Kupplungsreaktion gemäss dem folgenden Schema 3:

EMI34.2

Die gemäss der obigen Ausführungsform eingesetzten Ausgangsverbindungen weisen eine endständige Aryl- oder Heteroaryleinheit auf, die wenigstens einen Substituenten L haben muss. Dieser Substituent L muss durch eines der bekannten Aryl-Aryl-Kupplungsverfahren durch eine andere Aryl- oder Heteroarylgruppe substituierbar sein. Gemäss der vorliegenden Erfindung kann es sich bei L um -H, -F, -Cl, -Br, -I, -SCN, -N₂^{<+>} oder einen metallorganischen Rest handeln. Als bevorzugte metallorganische Reste können zum Beispiel Magnesium-, Kupfer-, Bor-, Zinn-, Lithium- oder Lithiumcupratreste erwähnt werden.

Ist das entsprechende Ausgangsmaterial nicht im Handel erhältlich, kann man die endständige Aryl- oder Heteroaryleinheit durch Standardverfahren wie beispielsweise eine Friedel-Crafts-Alkylierung, Friedel-Crafts-Acylierung oder durch metallorganische Syntheseverfahren, wie beispielsweise eine Palladium-vermittelte Kupplung, mit dem entsprechenden Carbonsäurederivat verbinden, wonach gegebenenfalls weitere Derivatisierungsschritte folgen, welche dem Fachmann bekannt und ausführlich in Standardlehrbüchern wie beispielsweise Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben sind.

In bevorzugten erfindungsgemässen Ausführungsformen wird der Biphenylkern durch eine Aryl-Aryl-Kupplung gebildet. Formal wird in diesem Fall der Rest L an der endständigen Aryl- oder Heteroarylgruppe des Carbonsäurederivats, welches als Ausgangsmaterial dient, durch eine Aryl- oder Heteroarylverbindung der folgenden Formel ersetzt:

EMI35.1

Mögliche Kupplungsreaktionen sind zum Beispiel die Reaktion von zwei unsubstituierten Phenylgruppen (d. h. L und M sind Wasserstoff) in Gegenwart von AlCl₃ und einer Säure (Scholl-Reaktion), die Kupplung von zwei Phenyliodiden in Gegenwart von Kupfer (Ullmann-Reaktion), die Reaktion des unsubstituierten Carbonsäurederivats mit einer Phenyl Diazoniumverbindung unter basischen Bedingungen (Gomberg-Bachmann-Reaktion) oder die Kupplung unter Beteiligung von metallorganischen Reagentien. In diesem Zusammenhang sind die Kupplung von zwei Phenyl-Grignardverbindungen in Gegenwart von Thalliumbromid, die Kupplung von zwei bororganischen Verbindungen in Gegenwart von Silbernitrat und Natriumhydroxid, die Reaktion eines Diphenyllithiumcuprats in Gegenwart von Sauerstoff und die palladiumvermittelte Kupplung eines Phenylhalogenids mit einer metallorganischen Phenylverbindung erwähnenswert. Die Durchführung dieser Reaktionen wird ausführlich in Standardlehrbüchern wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben. Die Auswahl der Kupplungsreaktion hängt davon ab, ob möglicherweise störende oder empfindliche Substituenten in den Reaktionsteilnehmern vorliegen. Für die bevorzugten erfindungsgemässen Verbindungen hat es sich jedoch als besonders vorteilhaft erwiesen, den Biphenylkern durch Kupplung eines Phenylhalogenids mit einer metallorganischen Phenylverbindung in Gegenwart einer Palladiumverbindung, zum Beispiel einer Pd(0)-, einer Pd(II)- oder einer Pd(IV)-Verbindung, und einem Phosphan wie Triphenylphosphan zu synthetisieren.

Bei dem in diesem Fall verwendeten Phenylhalogenid kann es sich um das entsprechende Phenylfluorid, -chlorid, -bromid oder -iodid handeln, wobei das entsprechende Bromid besonders bevorzugt ist. Bei der verwendeten metallorganischen Phenylverbindung handelt es sich vorzugsweise um eine Substanz, in der ein metallisches Element, wie zum Beispiel Zink, Magnesium, Bor, Lithium, Kupfer, Zinn, oder ein anderes Element, welches herkömmlicherweise für diesen Zweck verwendet wird, direkt an den Arylring gebunden ist. Erfindungsgemäss werden bororganische Verbindungen besonders bevorzugt. Zusätzlich zum Rest R" und dem metallischen Element können weitere Substituenten an den Arylring gebunden sein.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Synthese der erfindungsgemässen Verbindungen an einer Festphase wie z. B. einem Polystyrolharz, besonders bevorzugt einem im Handel erhältlichen Wang-Polystyrolharz, durchgeführt (Schritt a). In diesem Fall wird das Harz zunächst in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) gequollen. Die als Ausgangsmaterial dienende Carbonsäure wird dann mittels Standardverfahren an das Harz gebunden. Die Anbindung der Carbonsäure an das Harz kann zum Beispiel in Gegenwart einer Base wie Pyridin und einem Reagens, welches die Carboxyleinheit aktiviert, wie einem Säurehalogenid, zum Beispiel Dichlorbenzoylchlorid, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) durchgeführt werden. Es können jedoch auch andere gewöhnlich für diesen Zweck verwendete Reagenzien verwendet werden. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur und Normaldruck wenigstens 2 Stunden lang, vorzugsweise 12 Stunden lang, besonders bevorzugt ungefähr 24 Stunden lang gerührt, wobei ein Überschuss der Carbonsäure, vorzugsweise ein zwei bis dreifacher Überschuss, bezogen auf die Beladung der Festphase, eingesetzt wird.

Die Aryl-Aryl-Kupplung wird erfindungsgemäss vorzugsweise durch Behandlung der an die Festphase gebundenen Carbonsäure in wässrigem Medium in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat mit einem geeigneten Aryl-Kupplungsreagens der Formel (3) und einem herkömmlicherweise für diesen Zweck verwendeten Katalysator, zum Beispiel einem Palladium(II)-Salz, vorzugsweise Bis-(triphenylphosphan)-palladium- (II)-chlorid, in Kombination mit Triphenylphosphan durchgeführt. Es werden in diesem Fall vorzugsweise ein ungefähr 3- bis 8facher, vorzugsweise ein ungefähr 4- bis 6facher Überschuss des Aryl-Kupplungsreagens und eine katalytisch wirksame Menge der Palladiumverbindung, zum Beispiel ungefähr 10-mal weniger als die Menge der Carbonsäure, eingesetzt, und nach kurzem Rühren bei Raumtemperatur, zum Beispiel 5 bis 10 Minuten lang, wird die Reaktionsmischung ungefähr 2-24 Stunden lang, vorzugsweise 6-24 Stunden lang und besonders bevorzugt 12-24 Stunden lang auf eine Temperatur im Bereich von 40 bis 110 DEG C, vorzugsweise von 50 bis 100 DEG C und besonders bevorzugt von 60 bis 90 DEG C, erhitzt. Die so erhaltene Biphenylverbindung kann ohne Reinigung sofort weiterreagiert werden, nachdem möglicherweise vorhandene nichtumgesetzte Reaktionsteilnehmer durch Waschen mit einer sauren Lösung, zum Beispiel einer Salzsäurelösung, entfernt worden sind.

Die oben beschriebene Funktionalisierung der alpha -Aminosäurekomponente kann auch nach Ausbildung der Amidbindung stattfinden. Die Funktionalisierung wird jedoch vorzugsweise vor Ausbildung der Amidbindung durchgeführt.

Gemäss der Erfindung wird die Amidkupplung (Schritt b) mit der Carbonsäure der allgemeinen Formel (III) durchgeführt, welche im Handel erhältlich oder bekannt ist bzw. durch herkömmliche Methoden ausgehend von bekannten beta -Aminosäuren oder Vorstufen für herkömmliche beta -Aminosäuresynthesen dargestellt werden kann.

EMI38.1

Zur Einführung eines Substituenten in die beta -Stellung zur Carboxylgruppe bietet es sich an, zum Beispiel von den entsprechenden alpha , beta -ungesättigten Carbonsäurederivaten auszugehen und diese im Sinne einer Michael-Addition mit den entsprechenden Alkyl- oder Cycloalkylcupraten umzusetzen. beta -Substituierte Derivate sind weiterhin über die Kondensation eines Malonsäurederivates mit einem Aldehyd oder einem Keton oder durch C1-Kettenverlängerung durch eine Arndt-Eistert-Reaktion zugänglich. Anschliessend kann gewünschtenfalls ein weiterer Substituent in der alpha -Stellung zur Carboxylgruppe eingeführt werden. Diese Substituenten in der alpha -Stellung können im wesentlichen gemäss der gleichen Methoden, die für die Verbindungen der Formel (II) beschrieben wurden, eingeführt werden, mit der Ausnahme, dass beta -Aminosäurederivate anstelle von alpha -Aminosäuren verwendet werden.

Diese Reaktionen und ihre Durchführung sind gleichfalls dem Fachmann wohlbekannt und ausführlich in Standardlehrbüchern wie zum Beispiel Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Substituent in die beta -Stellung zur Carboxylgruppe eingeführt, bevor man einen Substituenten in die alpha -Stellung zur Carboxylgruppe einführt.

Die erfindungsgemäss verwendeten alpha -Aminosäuren sind im Handel erhältlich, zum Beispiel von Novabiochem oder Bachem. In einigen Fällen können auch die beta -Aminosäuren von diesen Firmen bezogen werden oder sie können gemäss der Vorschriften von T. B. Johnson, Journal of the American Chemical Society, 1936, 58, oder V. A. Soloshonok, Tetrahedron Assymetry, 1995, 1601, dargestellt werden.

Diese Aminosäuren können in die gewünschten Carboxyl-geschützten Aminosäurederivate überführt werden, zum Beispiel durch Schützen der Aminogruppe, gegebenenfalls anschliessendes Schützen der Carbonsäureeinheit und anschliessendes Entschützen der Aminogruppe. Schutzgruppen, die in diesem Fall für die Aminogruppe verwendet werden können, sind alle für diesen Zweck bekannten Gruppen. Erfindungsgemäss wird die Verwendung einer 9-Fluorenylmethoxycarbonylgruppe (Fmoc) als Schutzgruppe für die Aminoereinheit besonders bevorzugt. Die Carbonsäuregruppe wird gegebenenfalls geschützt oder derivatisiert wie oben beschrieben.

Zur Herstellung der Vorstufen (IV) (Schritt b) wird (II) entschützt und mit (III) in einer amidbildenden Reaktion gekuppelt. Die Reaktionsbedingungen und Kupplungsreagenzien wie auch die Bedingungen zur Entschütung sind dem Fachmann wohlbekannt und in Y. Angell et al. Tetrahedron Letters, 35, 1994, 5981-4, beschrieben.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform wurden O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat und Diisopropylethylamin zu einer Lösung eines beta -Aminosäurederivats der allgemeinen Formel (III) in Dimethylformamid gegeben. Nachdem die Mischung ungefähr 15 Minuten lang geschüttelt worden war, wurden die entschützten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) (gegebenenfalls immobilisiert an einem Harz) ungefähr 4 Stunden lang bei mittlerer Temperatur, z. B. Raumtemperatur, mit dieser Lösung behandelt. Die Aufarbeitung wurde nach dem Fachmann bekannten Standardverfahren vorgenommen, z. B. durch Waschen des derivatisierten Harzes (IV) mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran.

Die entschützte Aminofunktion der Verbindungen (IV) kann mittels einer Vielzahl verschiedener Akzeptorsubstituenten (Schritt d), wie Carbonyl-, Aminocarbonyl-, Oxycarbonyl-, Sulfonyl-, Oxalyl-, Pyrimidyl- und Pyridyl-Derivaten, funktionalisiert werden.

Diese Darstellung der entsprechenden z. B. Amid-, Harnstoff-, Carbamat-, Sulfonsäureamid-

Komponenten ist dem Fachmann bekannt und ausführlich in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, beschrieben.

Die Amide können zum Beispiel gebildet werden, indem man das entsprechende Säurechlorid oder die entsprechende Säure zusammen mit einem Kupplungsreagens wie DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) oder HOBT (N-Hydroxybenzotriazol) verwendet. Harnstoffe können gebildet werden, wenn man die entsprechenden Isocyanate verwendet, Carbamate können unter Verwendung der Chlorameisensäureester gebildet werden und Sulfonsäureamide werden unter Verwendung der Sulfonsäurechloride gebildet.

Zu diesem Zweck wird die Verbindung (IV) mit einer Base, z. B. einer Lösung von Piperidin in Dimethylformamid, entschützt und ungefähr 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt und aufgearbeitet. Bei Anwendung einer Festphasensynthese wird das Harz dann mit Dimethylformamid gewaschen, und es wird mehr von der Lösung der Base in Dimethylformamid zugesetzt. Nach ungefähr 20-minütigem Schütteln wird es gewaschen, z. B. mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran.

Die entschützte Verbindung (IV) wird dann zum Beispiel mit einer Lösung einer Base, z. B. Diisopropylethylamin in Tetrahydrofuran, und einer Lösung eines Acylierungs-/Sulfonylierungs-/Carbamoylierungsreagens, z. B. einem Säurechlorid, einem Sulfonsäurechlorid oder einem Chlorameisensäureester, in Tetrahydrofuran behandelt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Die derivatisierte Verbindung (Va) wird dann nach Standardverfahren aufgearbeitet, z. B. wird, falls eine Festphasensynthese verwendet wird, das Harz mit Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die entschützte Verbindung (IV) mit einer Lösung einer Base, z. B. Diisopropylethylamin in Dimethylformamid, und einer Lösung eines Halogen-Heterocyclusreagens in Dimethylformamid behandelt. Es wird ungefähr 5-16 Stunden bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur geschüttelt. Die derivatisierte Verbindung (Vb oder Vc) wird dann gemäss der Standardvorgehensweise aufgearbeitet, z. B. im Fall einer Festphasensynthese mit Dimethylformamid gewaschen.

Trägt das Halogen-Heterocyclusreagens weitere funktionalisierbare Substituenten, z. B. Halogen, können diese Stellungen anschliessend derivatisiert werden (Schritt e). So wird zum Beispiel ein Aminreagenz in Dimethylformamid zur derivatisierten Verbindung (Vb) gegeben, und die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur geschüttelt. Die derivatisierte Verbindung wird dann gemäss der Standardvorgehensweise aufgearbeitet, z. B. im Fall einer Festphasensynthese mit Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dichlormethan gewaschen.

Die erfindungsgemässen Esterderivate können auf herkömmliche Weise, wie beispielsweise durch basische Esterverseifung, in die entsprechenden freien Carbonsäuren umgewandelt werden (Schritt f).

In einer bevorzugten Ausführungsform werden die immobilisierten Verbindungen anschliessend durch Behandlung mit entsprechenden Abspaltungsmitteln, zum Beispiel starken Säuren wie Trifluoressigsäure in Dichlormethan, vom Harz abgespalten.

Beispiele

In den unten aufgeführten Beispielen beziehen sich alle Mengenangaben, falls nicht anders angegeben, auf Gewichtsprozent.

Für das synthetische Verfahren werden die Verbindungen an einer Festphase immobilisiert. Ein zu diesem Zweck bevorzugtes polymeres Harz ist Wang-Polystyrolharz (Rapp-Polymere, Tübingen). Es ist dem Fachmann bekannt, dass die Verbindungen auch durch Flüssigsynthesemethoden unter Verwendung von im wesentlichen den gleichen Reagenzien dargestellt werden können. In diesem Fall wird das Wang-Polystyrolharz durch eine Schutzgruppe für Carboxylgruppen, wie ein Ester, ersetzt.

Die Retentionszeiten sind jeweils in Minuten und wurden, falls nicht anders angegeben, durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) auf einer RP-Säule (Eurospher 100, C18, ID 4 mm) mittels UV-Absorption bei 214 nm bestimmt. Als Eluent wurde eine Acetonitril/Wasser-Mischung mit 0,1% Trifluoressigsäure mit der folgenden Methode verwendet: 0 Min. = 10% Acetonitril, 13 Min. = 80% Acetonitril, 15 Min. = 80% Acetonitril, 17 Min. = 10% Acetonitril.

Die Massenbestimmungen wurden durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC-MS) und, falls nicht anders angegeben, unter Verwendung der Elektronensprayionisationsmethode (ESI) ausgeführt.

Beispiel 1

Allgemeines Syntheschema
EMI43.1

Beispiel 1.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(2-methoxybenzoyl)-3-piperidinyl]carbonylamino) propionsäure
EMI44.1

Schritt a

1,2 g Wang-Polystyrolharz (Rapp-Polymere, Tübingen; Beladung 0,96 mmol/g) werden in Dimethylformamid gequollen. Das Lösungsmittel wird abgesaugt, und eine Lösung von 957 mg (2S)-3-(4-Bromphenyl)-2-(9-fluorenylmethoxycarbonylamino)-propionsäure in 8 ml Dimethylformamid wird zugegeben. Nach 15minütigem Schütteln bei Raumtemperatur wird die Suspension mit 304 µl Pyridin und 478 mg 2,6-Dichlorbenzoylchlorid behandelt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Das Harz wird mit 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid behandelt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt b

Zu einer Lösung von 1,188 g (3R,S)-N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-piperidin-3-carbonsäure (Aminosäurereagens) in 7 ml Dimethylformamid werden 1,331 g O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorphosphat und 616 µl Diisopropylethylamin gegeben. Die Mischung

wurde 15 Minuten lang geschüttelt, und das derivatisierte Harz wird dann 4 Stunden lang bei Raumtemperatur mit dieser Lösung behandelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt c

Das derivatisierte Harz wird in 7 ml Xylol suspendiert, mit 1,414 g 2,5-Dichlorbenzolboronsäure (Boronsäurereagens) und einer Lösung von 1,571 g Natriumcarbonat in 7 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. 217 mg Bis-(triphenylphosphan)-palladium(II)-chlorid und 162 mg Triphenylphosphan werden dann zugegeben, und die Mischung wird über Nacht bei 85 DEG C gerührt. Das Harz wird dann mit Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1, 0,25 M wässriger Salzsäure, Wasser, Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Schritt d

Das derivatisierte Harz wird mit 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid versetzt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann wird mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen. Das derivatisierte Harz wird mit einer Lösung von 1,6 ml Diisopropylethylamin in 12 ml Tetrahydrofuran und einer Lösung von 1,361 g 2-Methoxybenzoylchlorid (Acylierung-/Sulfonylierung-/Carbamoylierungsreagens) in 12 ml Tetrahydrofuran versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Schritt f

Um das Produkt abzuspalten, wird das derivatisierte Harz mit 10 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan 1 : 1 1 Stunde lang geschüttelt und dann abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet. Dies ergibt 98 mg der Titelverbindung.

Massenspektrometrie (ESI): 556

Retentionszeit (HPLC): 9,9 + 10,4.

Beispiel 1.2

(2S)-2-([1-(2-Chlorbenzoyl)-3-piperidiny]carbonylamino)-3-(4'-methyl[1,1'- biphenyl]-4-yl) propionsäure
EMI46.1

(2S)-3-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-2-[(2-chlor-phenylcarbonyl)-(3R,S)-piperidin-3-ylcarbonylamino]-propionsäure wird gemäss der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, dass als Boronsäurereagens 4-Methyl-benzolboronsäure anstelle von 2,5-Dichlorbenzolboronsäure und als Acylierungsreagens 2-Chlorbenzoylchlorid anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird. Massenspektrometrie (ESI): 506

Retentionszeit (HPLC): 9,8 + 10,3.

Beispiel 1.3

(2S)-2-[(1-[(2,6-Dichlorphenyl)sulfonyl]-3-piperidinylcarbonyl)amino]-3-(2'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure
EMI47.1

(2S)-3-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-2-[(2,6-dichlor-phenylsulfonyl)-(3R,S)-piperidin-3-yl-carbonylamino]-propionsäure wird gemäss der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, dass als Boronsäurereagens 2-Methyl-benzolboronsäure anstelle von 2,5-Dichlorbenzolboronsäure und als Acylierungsreagens 2,6-Dichlorbenzolsulfonylchlorid anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird.

Massenspektrometrie (ESI): 576

Retentionszeit (HPLC): 11,9 + 12,2

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Diastereomer A = H; Diastereomer B = H') δ = 7,47-7,13 (m, 11H + 11H', Aryl-H + Aryl-H'), 6,55 (d, 1H, NH), 6,32 (d, 1H', NH) 4,95 (dd, 1H, H-2), 4,89 (dd, 1H', H'-2), 3,92-3,75 (m, 2H + 2K', NC-Ha + NC-H'a + NC-Hb + NC-H'b), 3,33 (dd, 1H, H-3a), 3,30 (dd, 1H', H'-3a), 3,13 (dd, 1H, H-3b), 3,10 (m, 1H, COC-H), 3,05 (dd, 1H', H'-3b), 2,93 (m, 1H + 2H', COC-H' + NC-Hc + NC-H'c), 2,52 (m, 1H + 1H', NC-Hd + NC-H'd), 2,24 (s, 3H, Aryl-CH₃), 2,21 (s, 3H', Aryl-CH₃), 1,95-1,57 (m, 4H + 4H', 2 x CH₂ + 2 x CH'₂).

Beispiel 1.4

(2S)-2-([1-(2-Chlorbenzoyl)-3-piperidinyl]carbonylamino)-3-(2',4'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure
EMI48.1

(2S)-3-(2',4'-Dichlor-biphenyl-4-yl)-2-[(2-chlor-phenylcarbonyl)-(3R,S)-piperidin-3-yl-carbonylamino]-propionsäure wird gemäss der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, dass als Boronsäurereagens 2,4-Dichlorbenzolboronsäure anstelle von 2,5-Dichlorbenzolboronsäure und als Acylierungsreagens 2-Chlorbenzoylchlorid anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird.

Massenspektrometrie (ESI): 560

Retentionszeit (HPLC): 11,6 + 12,3.

Beispiel 1.5

(2S)-2-[(1-[(Cyclopentyloxy)carbonyl]-3-piperidinylcarbonyl)amino]-3-(2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)propionsäure
EMI49.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor-biphenyl-4-yl)-2-[(cyclopentyloxycarbonyl)-(3R,S)-piperidin-3-yl-carbonylamino]-propionsäure wird gemäss der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, dass als Acylierungsreagens Chlorameisensäurecyclopentylester anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird.

Massenspektrometrie (ESI): 534

Retentionszeit (HPLC): 11,4 + 11,8

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Diastereomer A = H, Diastereomer B = H') δ = 7,40-7,15 (m, 7H + 7H', Aryl-H + Aryl-H'), 5,10 (m, 1H + 1H', O-CH + O-CH'), 4,91 (dd, 1H, H-2), 4,86 (dd, 1H', H'-2), 4,08 (m, 1H + 1H', NCH_a + NCH'_a), 3,96 (m, 1H + 1H', NCH_b + NCH'_b), 3,34 (dd, 1H, H-3a), 3,26 (dd, 1H', H'-3a), 3,13 (dd, 1H, H-3b), 3,08 (m, 1H', H'-3b), 2,73 (m, 2H + 2H', NCH_c + NCH_d + NCH'_c + NCH'_d), 2,45 (m, 1H, COCH), 2,33 (m, 1H', COCH'), 1,91-1,55 (m, 12H + 12H', 6 x CH₂ + 6 x CH'₂).

Beispiel 1.6

(2S)-2-([1-(Benzylsulfonyl)-3-piperidiny]carbonylamino)-3-(2',5'-dichlor[1,1'-biphenyl]- 4-yl) propionsäure
EMI50.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor-biphenyl-4-yl)-2-[(benzylsulfonyl)-(3R,S)-piperidin-3-yl- carbonylamino]-propionsäure wird gemäss der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, dass als Acylierungsreagens Benzylsulfonylchlorid anstelle von 2-Methoxybenzoylchlorid verwendet wird.
Massenspektrometrie (ESI): 576
Retentionszeit (HPLC): 9,2 + 9,6.

Gemäss der Vorschrift von Beispiel 1.1 wurden die folgenden in Tabelle 1 gezeigten Verbindungen dargestellt, mit der Ausnahme, dass gegebenenfalls andere Boronsäuren als 2,5-Dichlorbenzolboronsäure als Boronsäurereagens verwendet wurden und gegebenenfalls andere Säurechloride als 2-Methoxybenzoylchlorid als Acylierungsreagens verwendet wurden.

Gemäss der Vorschrift von Beispiel 1.1 wurden die folgenden in Tabelle 2 gezeigten Verbindungen dargestellt, mit der Ausnahme, dass gegebenenfalls andere Boronsäuren als 2,5-Dichlorbenzolboronsäure als Boronsäurereagens verwendet wurden und gegebenenfalls andere Sulfonsäurechloride als 2-Methoxybenzoylchlorid als Sulfonylierungsreagens verwendet wurden.

Tabelle 1
EMI51.1

EMI52.1

EMI53.1

EMI54.1

EMI55.1

EMI56.1

EMI57.1

EMI58.1

EMI59.1

EMI60.1

EMI61.1

EMI62.1

EMI63.1

EMI64.1

EMI65.1

EMI66.1

EMI67.1

Tabelle 2

EMI68.1

EMI69.1

EMI70.1

EMI71.1

EMI72.1

EMI73.1

EMI74.1

EMI75.1

EMI76.1

EMI77.1

EMI78.1

EMI79.1

EMI80.1

EMI81.1

EMI82.1

EMI83.1

EMI84.1

EMI85.1

EMI86.1

Beispiel 2

Allgemeines Syntheschema
EMI87.1

Beispiel 2.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-5-fluor-6-[(2-pyridinylmethyl)-amino]-4-pyrimidinyl-3-piperidinyl)carbonyl]aminopropionsäure
EMI88.1

Schritt a

1,2 g Wang-Polystyrolharz (Rapp-Polymere, Tübingen; Beladung 0,96 mmol/g) werden in Dimethylformamid gequollen. Das Lösungsmittel wird abgesaugt, und eine Lösung von 957 mg (2S)-3-(4-Bromphenyl)-2-(9-fluorenylmethoxycarbonylamino)-propionsäure in 8 ml Dimethylformamid wird zugegeben. Nach 15minütigem Schütteln bei Raumtemperatur wird die Suspension mit 304 µl Pyridin und 478 mg 2,6-Dichlorbenzoylchlorid behandelt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Das Harz wird mit 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid behandelt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt b

Zu einer Lösung von 1,188 g (3R,S)-N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-piperidin-3-carbonsäure (Aminosäurereagens) in 7 ml Dimethylformamid werden 1,331 g O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorphosphat und 616 µl Diisopropylethylamin gegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten lang geschüttelt, und das derivatisierte Harz wird dann 4 Stunden lang bei Raumtemperatur mit dieser Lösung behandelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt c

Das derivatisierte Harz wird in 7 ml Xylol suspendiert, mit 1,414 g 2,5-Dichlorbenzylboronsäure (Boronsäurereagens) und einer Lösung von 1,571 g Natriumcarbonat in 7 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. 217 mg Bis-(triphenylphosphan)-palladium(II)-chlorid und 162 mg Triphenylphosphan werden dann zugegeben, und die Mischung wird über Nacht bei 85

DEG C gerührt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1, 0,25 M wässriger Salzsäure, Wasser, Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Schritt d

Das derivatisierte Harz wird mit 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid versetzt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann wird mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen. Das derivatisierte Harz wird mit einer Lösung von 400 μ l Diisopropylethylamin in 12 ml Dimethylformamid und einer Lösung von 1,223 g 4,5,6-Trifluorpyrimidin in 12 ml Dimethylformamid versetzt. Es wird 5 Stunden lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid gewaschen.

Schritt e

Das derivatisierte Harz wurde mit 986 mg Pyridin-2-yl-methylamin (Aminreagens) in 12 ml Dimethylformamid versetzt, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das derivatisierte Harz wird dann mit Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dichlormethan gewaschen.

Schritt f

Zum Abspalten des Produktes wird das derivatisierte Harz 1 Stunde lang mit 10 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan 1 : 1 geschüttelt und dann abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Dies ergibt 102 mg der Titelverbindung.

Massenspektrometrie (ESI): 624

Retentionszeit (HPLC): [lacung]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (Diastereomer A = H, Diastereomer B = H') δ = 8,68-8,48 (2 x d, 1H + 1H', Pyridinyl-H + Pyridinyl-H'), 8,32 (m, 1H + 1H', Pyridinyl-H + Pyridinyl-H'), 8,22 (s, 1H, Pyrimidinyl-H), 8,02 (m, 1H + 1H', Pyridinyl-H + Pyridinyl-H'), 8,01 (s, 1H', Pyrimidinyl-H'), 7,76 (m, 1H + 1H', Pyridinyl-H + Pyridinyl-H'), 7,43-7,21 (m, 7H + 7H', Aryl-H + Aryl-H'), 5,10 (m, 2H, Pyridinyl-CH₂), 5,06 (m, 2H, Pyridinyl-CH₂), 4,80 (m, 1H + 1H', H-2 + H'-2), 3,92 (m, 2H + 2H', NCH_a + NCH'_a + NCH_b + NCH'_b), 3,72 (m, 1H, NCH_c), 3,63 (m, 1H', NCH'_c), 3,44 (m, 1H, NCH_d), 3,33 (dd, 1H, H-3a), 3,30 (m, 1H', NCH'_d), 3,25 (dd, 1H', H'-3a), 3,04 (dd, 1H, H-3b), 3,02 (dd, 1H', H'-3b), 2,58 (m, 1H + 1H', COCH + COCH'), 1,90-1,75 (m, 4H + 4H', 2 x CH₂ + 2 x CH'₂).

Beispiel 2.2

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidinylcarbonyl)amino]propionsäure
EMI91.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidinylcarbonyl)amino]propionsäure wird gemäss der Vorschrift von Beispiel 2.1 dargestellt, mit der

Ausnahme, dass als Aminreagens Piperazin anstelle von Pyridin-2-yl-methylamin verwendet wird.
 Massenspektrometrie (ESI): 602
 Retentionszeit (HPLC): 8,0 + 8,4.

Beispiel 2.3

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidinylcarbonyl)amino]propionsäure
 EMI91.2

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-[(1-[5-fluor-6-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]-3-piperidinylcarbonyl)amino]propionsäure wird gemäss der Vorschrift von Beispiel 1.1 dargestellt, mit der Ausnahme, dass als Aminreagens Morpholin anstelle von Pyridin-2-yl-methylamin verwendet wird.
 Massenspektrometrie (ESI): 603
 Retentionszeit (HPLC): 9,4 + 9,6.

Gemäss der Vorschrift von Beispiel 2.1 wurden die folgenden in Tabelle 3 gezeigten Verbindungen dargestellt, mit der Ausnahme, dass gegebenenfalls andere Boronsäuren als 2,5-Dichlorbenzolboronsäure als Boronsäurereagens verwendet wurden und gegebenenfalls andere Amine als Pyridin-2-yl-methylamin als Aminreagens verwendet wurden.

Tabelle 3 EMI93.1

EMI94.1

EMI95.1

EMI96.1

EMI97.1

EMI98.1

EMI99.1

EMI100.1

EMI101.1

EMI102.1

EMI103.1

EMI104.1

EMI105.1

EMI106.1

EMI107.1

EMI108.1

EMI109.1

EMI110.1

EMI111.1

Beispiel 3

Allgemeines Syntheschema (für den Fall, dass A einfach durch Halogen substituiert ist)
EMI112.1

In dem oben aufgeführten Schema steht hal für eine Abgangsgruppe wie z. B. ein Halogen, Tosyl, Mesyl oder Triflat.

Beispiel 3.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(2-pyrimidinyl)-3- piperidinyl]-carbonylamino)
propionsäure
EMI113.1

Schritt a

1,2 g Wang-Polystyrolharz (Rapp-Polymere, Tübingen; Beladung 0,96 mmol/g) werden in Dimethylformamid gequollen. Das Lösungsmittel wird abgesaugt, und eine Lösung von 957 mg (2S)-3-(4-Bromphenyl)-2-(9-fluorenylmethoxycarbonylamino)-propionsäure in 8 ml Dimethylformamid wird zugegeben. Nach 15minütigem Schütteln bei Raumtemperatur wird die Suspension mit 304 µl Pyridin und 478 mg 2,6-Dichlorbenzoylchlorid behandelt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Das Harz wird mit 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid behandelt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt b

Zu einer Lösung von 1,188 g (3R,S)-N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-piperidin-3- carbonsäure (Aminosäurereagens) in 7 ml Dimethylformamid werden 1,331 g O(7- Azabenzotriazol-1-yl)1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorphosphat und 616 µl Diisopropylethylamin gegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten lang geschüttelt, und das Harz wird dann 4 Stunden lang bei Raumtemperatur mit dieser Lösung behandelt. Das Harz wird dann mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen.

Schritt c

Das Harz wird in 7 ml Xylol suspendiert, mit 1,414 g 2,5-Dichlorbenzolboronsäure (Boronsäurereagens) und einer Lösung von 1,571 g Natriumcarbonat in 7 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. 217 mg Bis- (triphenylphosphan)-palladium(II)-chlorid und 162 mg Triphenylphosphan werden dann zugegeben, und die Mischung wird über Nacht bei 85 DEG C gerührt. Das Harz wird dann mit Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1, 0,25 M wässriger Salzsäure, Wasser, Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran und Dichlormethan gewaschen.

Schritt d

Das Harz wird mit 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid versetzt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird dann 3-mal mit Dimethylformamid gewaschen, und weitere 15 ml einer 20%-igen Piperidinlösung in Dimethylformamid werden zugegeben. Es wird 20 Minuten lang geschüttelt und dann wird mit Dimethylformamid und Tetrahydrofuran gewaschen. Das Harz wird mit einer Lösung von 600 µl Diisopropylethylamin in 6 ml Dimethylformamid und einer Lösung von 1,956 g 2-Chlorpyrimidin (Halogen- Heterozyklusreagens) in 6 ml Dimethylformamid versetzt. Es wird über Nacht bei 85 DEG C (Reaktionsbedingungen) geschüttelt. Das Harz wird dann mit Dimethylformamid, Methanol, Tetrahydrofuran, Dichlormethan gewaschen.

Schritt f

Zur Abspaltung des Produktes wird das Harz 1 Stunde lang mit 10 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan 1 : 1 geschüttelt und abfiltriert. Das Filtrat wird konzentriert. Dies ergibt 98 mg der Titelverbindung.

Massenspektrometrie (ESI): 500

Retentionszeit (HPLC): 9,9.

Beispiel 3.2

(2S)-2-([1-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-piperidinyl]carbonylamino)-3-(2',5'- dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl) propionsäure
EMI115.1

(2S)-2-([1-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-piperidinyl]carbonylamino)-3-(2',5'- dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl) propionsäure wird gemäss der Vorschrift von Beispiel 3.1 dargestellt, mit der Ausnahme, dass 2-Chlor-1H-benzimidazol anstelle von 2-Chlorpyrimidin als Halogen-Heterozyklusreagens bei 105 DEG C über Nacht (Reaktionsbedingungen) verwendet wird.

Massenspektrometrie (ESI): 538

Retentionszeit (HPLC): 8,8 + 8,9.

Beispiel 3.3

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(5-nitro-2-pyridinyl)-3- piperidinyl]-carbonylamino)

propionsäure
EMI116.1

(2S)-3-(2',5'-Dichlor[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-([1-(5-nitro-2-pyridinyl)-3- piperidinyl]-carbonylamino) propionsäure wird gemäss der Vorschrift von Beispiel 3.1 dargestellt, mit der Ausnahme, dass 2-Chlor-5-nitro-pyridin anstelle von 2-Chlorpyrimidin als Halogen-Heterozyklusreagens verwendet wird.

Massenspektrometrie (ESI): 544

Retentionszeit (HPLC): 10,9 + 11,2.

In Vitro Assay: Adhäsion von Jurkatzellen an immobilisiertem VCAM-1

(Domänen 1-3)

Darstellung von fluoreszenzmarkierten Jurkatzellen

Jurkatzellen (American Type Culture Collection, Clone E6-1, ATCC TIB-152) wurden in RPMI 1640-Medium (Nikken Bio Medical Laboratory, CM1101), das mit 10% fötalem Rinderserum (Hyclone, A-1119-L), 100 U/ml Penicillin (Gibco BRL, 15140-122) und 100 µg/ml Streptomycin (Gibco BRL, 15140-122) angereichert war, in einem befeuchteten Inkubator bei 37 DEG C mit 5% CO₂ kultiviert.

Die Jurkatzellen wurden mit phosphatausgewogener Lösung (PBS, Nissui, 05913), die 25 µM (5- und -6)-Carboxyfluoresceindiacetat, Succinimidylester (CFSE, Dojindo Laboratories, 345-06441) enthielt, 20 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert, wobei alle 5 Minuten sanft umgeschwenkt wurde. Nach Zentrifugieren bei 1000 U/min für 5 min wurde das Zellpellet mit Adhäsionsassaypuffer bei einer Zelldichte von 2×10^6 Zellen/ml resuspendiert. Der Adhäsionsassaypuffer enthielt 24 mM Tris-HCl (pH 7,4), 137 mM NaCl, 27 mM KCl, 4 mM Glucose, 0.1% Rinderserumalbumin (BSA, Sigma, A9647) und 2 mM MnCl₂.

Darstellung von VCAM-1 (extrazelluläre Domänen 1-3)

Komplementäre DNA (cDNA), die die 7-Domänenform von VCAM-1 codiert (GenBank accession #M60335), wurde unter Verwendung von Rapid-Screen TM cDNA-Bibliothekstafeln (OriGene Technologies, Inc) beim Takara Gene Analysis Center (Shiga, Japan) gewonnen. Bei den verwendeten Primern handelte es sich um 5'-CCA AGG CAG AGT ACG CAA AC-3' (sense) und 5'-TGG CAG GTA TTA TTA AGG AG-3' (antisense). PCR-Amplifikation der 3-Domänen-VCAM-1 cDNA wurde unter Verwendung von Pfu DNA-Polymerase (Stratagene) mit den folgenden Primersätzen erhalten: (U-VCAMd1-3) 5'-CCA TAT GGT ACC TGA TCA ATT TAA AAT CGA GAC CAC CCC AGA A-3'; (L-VCAMd1-3) 5'-CCA TAT AGC AAT CCT AGG TCC AGG GGA GAT CTC AAC AGT AAA-3'. Der PCR-Zyklus war 45 sec bei 94 DEG C, 45 sec bei 55 DEG C, 2 min bei 72 DEG C, wobei 15 Zyklen durchgeführt wurden. Nach Reinigung des PCR-Produktes wurde das Fragment mit KpnI-AvrII verdaut. Das verdaute Fragment wurde in pBluescript IISK(-) (Stratagene) ligiert, welches durch Verdauen mit KpnI-XhoI linearisiert wurde. Der Ligation folgte Transformation zu einem Dam/Dcm

methylassfreien *E. coli*-Stamm SCS110 (Strategene), wodurch man das Donorplasmid pH 7 erhielt. Um das VCAM-1-Molekül in den sekretorischen Pfad der Insektenzelle zu dirigieren, wurde die VCAM-1-codierende Sequenz mit einer Signalpeptidsequenz von Bienenmelittin fusioniert. Das so erhaltene fusionierte Melittin-VCAM wurde in der richtigen Orientierung in den Baculoviruspolyhedrinpromoter eingefügt. Der die erste 3-Domänenform VCAM-1 (pH 10) enthaltende Baculovirus-Transfervektor wurde durch Ligieren eines durch Verdauen mit *AvrII*/*Klenow*/*BclI* erhaltenen 0,9 kb-Fragmentes von pH 7 mit durch *Sall*/*Klenow*/*BamHI* verdautem pMelBacB (Invitrogen) konstruiert. Rekombinante Baculoviren erhielt man unter Verwendung von Bac-N-Blue TM Transfection kit (Invitrogen) unter Befolgung der Anweisungen des Herstellers. Das rekombinante Virus wurde durch 5-6 Tage lange Infektion in High-Five TM-Insektenzellen vermehrt, und der Virustiter wurde durch einen Plaque-Assay bestimmt.

Die High-Five TM-Insektenzellen wurden in einem konischen 225-ml-Röhrchen durch 5minütiges Zentrifugieren bei 1000 U/min pelletisiert. Der Überstand wurde verworfen, und das Pellet wurde dann in 1.5×10^9 pfu (MOI = 5) einer hochtitrigen Viruslösung resuspendiert und anschliessend 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Zellen wurden abermals pelletisiert und einmal in frischem Express Five TM serumfreiem Medium gewaschen. Die Zellen wurden abermals pelletisiert und schliesslich in 200 ml frischem Express Five TM-Medium resuspendiert, in eine 1,000 ml-Schüttelflasche überführt und in einem Schüttler 48 Stunden lang bei 27 DEG C, 130 U/min inkubiert, wonach der Überstand der Kultur abgenommen wurde. Die Reinigung der 3-Domänenform von VCAM-1 aus dem Kulturüberstand erfolgte durch einstufige Anionenaustauschchromatographie. Die Proteinkonzentration wurde unter Verwendung des Coomassie-Proteinassayreagens (Pierce) gemäss den Anweisungen des Herstellers bestimmt.

Anfertigung der Mikrotiterplatten

Rekombinantes humanes VCAM-1 (extrazelluläre Domänen 1-3) wurde zu 0,5 μ g/ml in PBS gelöst. Jede Vertiefung der Mikrotiterplatten (Nalge Nung International, Fluoronung Cert, 437958) wurde mit 100 μ l Substrat oder, zur Hintergrundkontrolle, nur mit Puffer 15 Stunden lang bei 4 C beschichtet. Nach Verwerfen der Substratlösung wurden die Vertiefungen mit 150 μ l/Vertiefung Blockierlösung (Kirkegaard Perry Laboratories, 50-61-01) 90 Minuten lang blockiert. Die Platte wurde mit Waschpuffer, enthaltend 24 mM Tris-HCl (pH 7,4), 137 mM NaCl, 27 mM KCl und 2 mM $MnCl_2$, unmittelbar vor Zugabe der Jurkatzellen und VLA-4-Inhibitor enthaltenden Assaylösung gewaschen.

Assaymethode

Bei einer Konzentration von 3 μ M oder bei verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 0,0001 μ M bis 10 μ M unter Verwendung einer Standard-5-Punkt-Reihenverdünnung wurden markierte Jurkatzellen 30 Minuten lang bei 37 DEG C mit jeder der Testverbindungen inkubiert. Die Assaylösung wurde bei einer Zelldichte von 2×10^5 Zellen pro Vertiefung auf die mit VCAM-1 beschichteten Platten übertragen und 1 Stunde lang bei 37 C inkubiert. Die nichtanhaftenden Zellen wurden durch 3-maliges Waschen der Platten mit Waschpuffer entfernt. Die anhaftenden Zellen wurden durch Zugabe von 1% Triton X-100 (Nacalai Tesque, 355-01) aufgebrochen. Das freigesetzte CFSC wurde durch Fluoreszenzmessung in einem Fluorometer (Wallac, ARVO 1420 multilabel counter) quantifiziert.

Die Adhäsion von Jurkatzellen an VCAM-1 wurde analysiert durch die prozentuale Bindung, berechnet über die Formel:

$$\frac{[(FTB-FBG) - (FTS-FBG)]}{(FTB-FBG)} \times 100 = \% \text{ Bindung}$$

wobei FTB für die Fluoreszenzgesamtintensität von mit VCAM-1-beschichteten Vertiefungen ohne Testverbindung; FGB für die Fluoreszenzintensität von Vertiefungen ohne VCAM-1 und FTS für die Fluoreszenzintensität von die erfindungsgemässe Testverbindung enthaltenden Vertiefungen steht.

Die IC50-Werte lassen sich dann aus der resultierenden prozentualen Bindung errechnen, wenn man 100% Bindung mit 100% Adhäsion, 0% Inhibition gleichsetzt.

Die Testergebnisse wurden in den folgenden Tabellen 4 bis 7 gezeigt. Die Daten entsprechen den Verbindungen, wie sie durch die Festphasensynthese erhalten wurden, und somit Reinheiten von ungefähr 40-90%.

Aus praktischen Gründen sind die Verbindungen wie folgt in vier Aktivitätsklassen eingeteilt:

IC50 = A \leq 0,5 μ M < B \leq 2 μ M < C \leq 10 μ M < D Tabelle 4

<tb><TABLE> Columns=2>

<tb>Head Col 1: Beispiel

<tb>Head Col 2: IC50

<tb><SEP>1.1<SEP>A

<tb><SEP>1.2<SEP>C-D

<tb><SEP>1.3<SEP>B

<tb><CEL AL=D>1.4<CEL AL=L>B

<tb><CEL AL=D>1.5<SEP>A

<tb><SEP>1.6<SEP>A

<tb><SEP>2.1<SEP>A

<tb><SEP>2.2<SEP>A

<tb><SEP>2.3<CEL AL=L>A

<tb></TABLE> Tabelle 5

<tb><TABLE> Columns=2>

<tb>Head Col 1: Beispiel

<tb>Head Col 2: IC50

<tb><SEP>1.7<SEP>C-D

<tb><SEP>1.8<SEP>C-D

<tb><SEP>1.9<SEP>C-D

<tb><CEL AL=D>1.10<CEL AL=L>C-D

<tb><SEP>1.11<SEP>C-D

<tb><SEP>1.12<SEP>C-D

<tb><SEP>1.13<SEP>C-D

<tb><SEP>1.14<CEL AL=L>C-D

<tb><CEL AL=D>1.15<SEP>C-D

<tb><SEP>1.16<SEP>C

<tb><SEP>1.17<SEP>C-D

<tb><SEP>1.18<SEP>C-D

<tb><CEL AL=D>1.19<CEL AL=L>C-D

<tb><SEP>1.20<SEP>C-D

<tb><SEP>1.21<SEP>C-D

<tb><SEP>1.22<SEP>C-D

<tb><SEP>1.23<CEL AL=L>C-D

<tb><CEL AL=D>1.24<SEP>C-D

<tb><SEP>1.25<SEP>C-D

<tb><SEP>1.26<SEP>B

<tb><SEP>1.27<SEP>C-D

<tb><CEL AL=D>1.28<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>1.29<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.30<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.31<SEP>C
 <tb><SEP>1.32<CEL AL=L>C
 <tb><CEL AL=D>1.33<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.34<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.35<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.36<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.37<CEL AL=L>B
 <tb><SEP>1.38<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.39<SEP>B
 <tb><SEP>1.40<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.41<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.42<SEP>B-C
 <tb><SEP>1.43<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.44<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.45<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.46<CEL AL=L>C
 <tb><SEP>1.47<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.48<SEP>C
 <tb><SEP>1.49<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.50<CEL AL=L>C
 <tb><CEL AL=D>1.51<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.52<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.53<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.54<SEP>C
 <tb></TABLE> Tabelle 6
 <tb><TABLE> Columns=2>
 <tb>Head Col 1: Beispiel
 <tb>Head Col 2: IC50
 <tb><SEP>1.55<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.56<SEP>B
 <tb><SEP>1.57<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.58<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>1.59<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.60<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.61<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.62<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.63<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.64<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.65<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.66<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.67<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>1.68<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.69<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.70<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.71<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.72<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.73<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.74<SEP>C-D

<tb><SEP>1.75<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.76<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>1.77<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.78<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.79<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.80<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.81<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.82<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.83<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.84<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.85<CEL AL=L>B
 <tb><SEP>1.86<SEP>C
 <tb><SEP>1.87<SEP>B
 <tb><SEP>1.88<SEP>C
 <tb><SEP>1.89<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.90<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>1.91<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.92<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.93<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.94<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.95<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.96<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.97<SEP>C
 <tb><SEP>1.98<SEP>C
 <tb><CEL AL=D>1.99<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>1.100<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.101<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.102<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.103<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.104<SEP>A
 <tb><SEP>1.105<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.106<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.107<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>1.108<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>1.109<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.110<SEP>C-D
 <tb><SEP>1.111<SEP>C-D
 <tb></TABLE> Tabelle 7
 <tb><TABLE> Columns=2>
 <tb>Head Col 1: Beispiel
 <tb>Head Col 2: IC50
 <tb><SEP>2.4<SEP>C
 <tb><SEP>2.5<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.6<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.7<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>2.8<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.9<SEP>B-C
 <tb><SEP>2.10<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.11<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.12<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.13<SEP>C-D

<tb><SEP>2.14<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.15<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.16<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>2.17<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.18<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.19<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.20<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.21<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.22<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.23<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.24<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.25<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>2.26<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.27<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.28<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.29<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.30<SEP>C
 <tb><SEP>2.31<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.32<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.33<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.34<CEL AL=L>C
 <tb><SEP>2.35<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.36<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.37<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.38<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.39<SEP>B
 <tb><SEP>2.40<SEP>A-B
 <tb><SEP>2.41<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.42<SEP>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.43<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>2.44<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.45<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.46<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.47<CEL AL=L>C-D
 <tb><CEL AL=D>2.48<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.49<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.50<SEP>C-D
 <tb><SEP>2.51<SEP>B
 <tb><CEL AL=D>2.52<CEL AL=L>C-D
 <tb><SEP>2.53<SEP>C
 <tb><SEP>2.54<SEP>A
 <tb><SEP>2.55<SEP>A
 <tb><SEP>2.56<CEL AL=L>B-C
 <tb></TABLE>

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.